

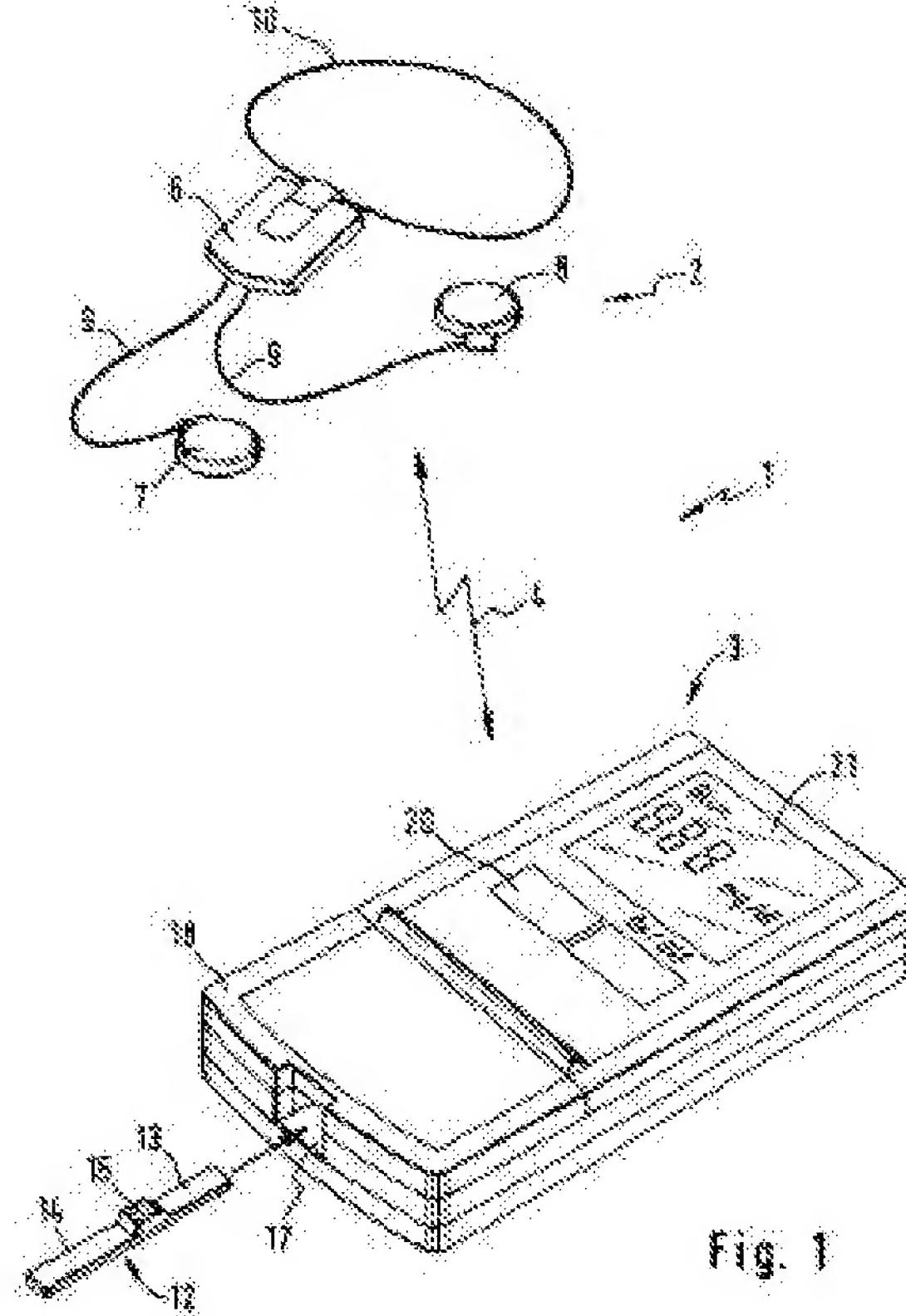
## Analysing system for monitoring the concentration of an analyte in the blood of a patient.

**Patent number:** EP0680727 (A1) **Also published as:**  
**Publication date:** 1995-11-08 EP0680727 (B1)  
**Inventor(s):** BOECKER DIRK DR DR [DE]; HAAR HANS-PETER DR [DE]; ZA9503585 (A)  
BLASBERG PETER [DE]; KOTULLA REINHARD DR [DE] US5507288 (A)  
**Applicant(s):** BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE] NZ272000 (A)  
**Classification:** NO951754 (A)  
- international: **G01N33/52; A61B5/00; A61B5/145; A61B5/1455; A61B5/1495;**  
**G01N33/52; A61B5/00; A61B5/145;** (IPC1-7): A61B5/00 [more >>](#)  
- european: A61B5/00B; A61B5/00R

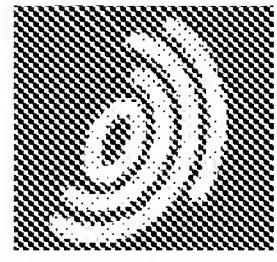
**Application number:** EP19950106046 19950422 **Cited documents:**  
**Priority number(s):** DE19944415896 19940505 WO9200513 (A1)  
 WO9222804 (A1)  
 EP0492326 (A2)  
 US4140963 (A)

### Abstract of EP 0680727 (A1)

The blood analysis system is used to monitor the glucose conc. of the blood using a sensor unit (2) attached to the body of the patient, with a sensor (7) measuring a parameter which is dependent on the glucose conc. and a transmitter for transmitting the obtained data to a central evaluation unit (3). Pref. the sensor unit uses light for detecting a physical parameter dependent on the glucose conc., the evaluation unit calibrating the received data with analysis data for the analysis element, held in a memory, to control a read-out display (21).



Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

**Description of EP0680727****Print****Copy****Contact Us****Close**

## Result Page

Notice: This translation is produced by an automated process; it is intended only to make the technical content of the original document sufficiently clear in the target language. This service is not a replacement for professional translation services. The esp@cenet® Terms and Conditions of use are also applicable to the use of the translation tool and the results derived therefrom.

The invention relates to an analysis system to the monitoring of the concentration of an analyte in the blood of a patient.

Multiple one is it required to supervise the concentration of an analyte in the blood regular. This applies in particular with diseases, required with which a regular medicamentous treatment is in dependence of the respective Analyt concentration. The most important example is the diabetes Mellitus (sugar illness). Patienten, die an dieser Krankheit leiden, sollten ihren Blutzuckerspiegel laufend überwachen, um ihre Insulininjektionen jeweils dem aktuellen Bedarf anpassen zu können und dadurch ihre Blutzuckerwerte (d.h. to hold the glucose concentration in the blood) within certain limits. Both a exceeding of these boundaries (hyperglycaemia), and falling below these boundaries (Hypoglykämie) is to become with maximum safety avoided, in order to avoid both critical acute conditions, and serious long-term damage (as for example loss of the eyesight).

The present invention is directed in particular toward the monitoring of the glucose concentration in the blood, been more useful however also for other analytes. As far as subsequent becomes exemplary taken on the glucose regulation respect, this is not to become as limitation of the general applicability of the invention understood.

To the monitoring of the glucose concentration in the blood analysis systems conventional are, those from analysis elements (solvently state analysis of element), which as test-inertial (test carrier) referred becomes, and a plotting device exist. The analysis elements and the plotting device are usually particular one on the other tuned and become of the same manufacturer as system offered.

The analysis elements contain reagents. If one leads it with the sample contacted, the reaction of the analyte with the reagents, contained in the sample, to a physical measurable change of the analysis element, which correlates with the concentration of the analyte. The plotting device contains measuring means for measuring and an electronic circuit of the change to the determining the concentration of the analyte from the measurement value measured with the measurement of the change. For evaluation electronics microprocessors become used with modern apparatuses, which make a software controlled digital processing of the measurement values to the concentration of the analyte for corresponding electrical signals possible. These analysis data become usually displayed on an alphanumeric display in concentration units. As analysis data in the sense of the invention however also such electrical signals are to be understood, which represent the analysis result in other manner, for example signals to the drive stepwise displays about informations over the concentration of the analyte, like "ideal range", "upper standard range", "upper danger area", etc.

There is various types of analysis elements known, which use different chemico-physical principles regarding the reaction principles and the measurable change correlating with the concentration. Conventional ones are above all photometric and electrochemical analysis systems.

&amp; top

With photometric analysis systems the analysis elements contain a test system, whose reaction with the analyte leads to a photometric detectable change (a color change). The reagents are thereby usually in matrix from porous plastic or paper, which a test field of the analysis element forms and for whose color in dependence of the concentration changes. This color change can be determined to quantitative with the help of the Reflexionsphotometrie.

Electrochemical analysis elements contain an electrochemical test system, of its reaction with the analyte the electric voltage lying close between two poles of the analysis element and/or the current value affected flowing between two poles of the analysis element with defined voltage. In this case thus the voltage or current value is the physical measurable measured variable, which with a corresponding tension or current measuring instrument certain and of them with the concentration of the analyte correlating change, integrated in the plotting device - again preferred with microprocessor evaluation electronics into the analysis data (concentration of the analyte) converted becomes.

Analysis systems, which work with analysis elements ("element analysis systems"), have an high degree of accuracy achieved and is so simple to handle that her from the patient the current monitoring of its blood glucose concentration used to become to be able ("home monitorings"). They have however the major drawback that for each single analysis a

drop must become blood gained, which becomes contacted with the analysis element. This is usually done via a stitch into the finger, i.e. it is for each analysis a painful and with a certain infection risk connected injury of the skin required. One speaks therefore also of invasive analysis methods.

In order to make a continuous monitoring possible of the concentration of an analyte in the blood of a patient with good accuracy and a reduced number from invasive engagements to the sample production, according to invention an analysis system that is trained further managing explained type by the fact that the system includes at the body of the patient portable a sensor unit with sensor to the test-free immediate measurement of a parameter at the body of the patient, correlating with the concentration of the analyte, and a transmitter for wireless conveying of data signals. The system continues to exhibit sensor evaluation electronics to the determination of sensor analysis data from the "sensor measurement values" of the measured parameter. The plotting device is formed as cpu of an integrated analysis element sensor monitoring system and includes a receiver to the wireless reception of the data signals of the sensor unit, calibration means to the calibration of the sensor analysis data due to the analysis element analysis data and a data memory for the long-term storage of analysis data.

Sensor analysis systems to the test-free immediate determination of analytes in the blood are already in different embodiments described. For some analytes (in particular the blood oxygenation values as well as blood gas concentrations) they have also practical importance obtained. For a variety of other analytes, in particular, they have glucose itself so far in the practice sufficient not preserved.

An overview over not-invasive methods to the determination from glucose becomes in the article of J.D. Kruse Jarres "Physicochemical Determinations OF glucose in vivo", J. Clin. Chem. one. Clin. Biochem. 26 (1988), 201-208 given.

The invention is directed in particular toward systems, used with which the interaction of light with the tissue, irradiated into the tissue of living humans (preferably the skin fabric), becomes the analytic determination of the analyte present therein. Is assumed the concentration of the analyte in (supplied with blood) the tissue in one correlates sufficient mass with the corresponding concentration in the blood for practical purposes. With these systems the sensor unit exhibits a light transmitter, from the light into the tissue irradiated becomes. Weiter ist ein Lichtempfänger vorhanden, durch den nach Wechselwirkung mit dem Gewebe aus dem Körperteil austretendes Licht detektiert wird, um eine durch die Wechselwirkung mit dem Gewebe veränderliche messbare physikalische Eigenschaft des Lichts zu bestimmen. Diese messbare physikalische Eigenschaft bildet bei solchen Verfahren einen mit der Konzentration des Analyten korrelierenden Parameter.

Most known become methods of this type the principles of the spectral analysis are the basis. The characteristic absorption of the analyte (which decreases/goes back to oscillation and rotation conditions of the Analyt molecule or from parts of the same) becomes certain, by one the dependence of the optical absorption of the light wave-prolonged examined. In the practice usually light different wavelengths of a narrow-band emissive light source becomes irradiated and the light measured received thereby from the light receiver. Alternative one can become also with a wide-band light source irradiated and on the detection side a wavelengthselective measurement performed. The absorptance bands of the molecules standing in speech (in particular the glucose) are appropriate far in the infrared region of the Lichtes. Da there however the water contained in the tissue for very strong absorbed, become from most authors measuring wavelengths in the range of the close infra-red light proposed, with which harmonics of the molecule oscillation and rotation conditions detected to become to be able. Such systems become for example described in the EP-A-0 160,768, the WHERE 93/00856 and the US patent 5,028,787.

Particularly preferred becomes with the invention a sensor system inserted, becomes certain with which a parameter of the light, which becomes affected of the refractive index in the tissue. An important basis of these procedures is the finding that the change of the refractive index of the liquid in the tissue, connected with changes of the glucose concentration, can become used as with the glucose concentration of correlating parameters.

For the instrumentation implementation proposed in particular is to intend a signal affected of the multiple dispersion of the light by Streuzentren in the tissue. This procedure becomes 93/01058 described in the international patent application & top PCT/DE. The multiple dispersion leads the bottom instrumentation conditions described in this literature place to a gain of the effect connected with the change of the refractive index, which can become certain as relatively strong and therefore good measurable change of signal. Closer details become discussed in the literature place, becomes taken on which to the full extent respect here.

In the German patent application 43 37 570 is the analysis of glucose on basis of the determination one the run time of the light in the tissue of corresponding light parameter described. This "run time parameter" can be the immediate run time of an extreme short light pulse. Instrumentation significant less expensive is it, instead the phase shift of the light within the tissue as run time parameters to determine, with the glucose concentration in the tissue correlates. Also to this procedure other details are in the patent application mentioned described, becomes taken on which to the full extent respect here.

Finally "method and apparatus are to the analysis of glucose in a biological sample" in the simultaneous filed German patent application (file reference: 44 15 728) described to determine changes of the refractive index in the tissue with the help of the Niederkohärenz Interferometrie. This can take place either immediate by means of determination of the optical path length of the light in the tissue or indirect in the manner that one the dispersion coefficients of the light in the tissue certain. The dispersion coefficient for his part becomes critical by the relation between the refractive index of the liquid and

the refractive index of the Streuzentren contained in the tissue (for example cells) affected. Also on this application here to the full extent respect becomes taken.

According to the invention becomes such an not-invasive sensor analysis system with an invasive analysis element analysis system combined working with reagents. The sensor analysis system consists of, a mobile, battery powered sensor unit portable at the body of the patient and a plotting device, which are more stationary in the sense that it becomes not at the body of the patient carried, but at appropriate location for example in the home of the patient positioned. The cpu is preferably however so small and so light that the patient can carry it forward light, if it leaves its home for longer time (for example for several days). The plotting device and the cpu are located in a wireless data communication compound to each other. This can be on different manner realized, for example with IR light, high frequency radio waves or also ultrasound.

The common functions of the sensor analysis system fulfill the sensor unit portable at the body of the patient and the stationary cpu, whereby the division of the system functions can be realized on the two units in different manner. In principle a sensor unit without own intelligence can be realized, whereby it passes only the sensor measurement values on certain and wirelessly to the cpu. Preferably however the sensor unit with own intelligence is provided, i.e. it possesses a microprocessor data processing system as evaluation means, in order to determine from the measurement values at least sensor of the sensor unit (the Analyt concentration corresponding) analysis data. Thus the possibility exists to provide the sensor unit with own display from Analyt Konzentrationsdaten to which delivers an acoustic or optical warning for example as simple warning, if certain limits of the glucose concentration are under or are exceeded. In this case it is further favourable, if the compound between the sensor unit and the cpu interactive is, i.e. analysis element analysis data of the sensor unit do not only become to the cpu transmitted, but also reverse data of the cpu for the sensor unit the order provided. This can itself in particular on calibration data relate, which becomes required from the sensor unit to the determination of the Analyt concentration.

Important one for the present invention is further that the cpu of the sensor analysis system is the plotting device of the invasive element analysis system at the same time and the object of the calibration of the sensor analysis subsystem on basis of measurement data of the element analysis subsystem takes over.

The analysis system according to invention is characterised opposite the practical conventional analysis systems above all by the fact that continuous current analysis data are more available and reliable informations are present over the rate of change of the glucose concentration to each time. This is particularly important for groups of risks the bottom diabetics, for example diabetics, who are inclined during the night rest to the Hypo or hyperglycaemia. Also bottom increased physical effort (for the example with the sport) it depends in particular on the permanent control of the glucose values. The possibility to be able to determine the current trend of the glucose value ("rising" or "falling") qualitative and quantitative is for diabetic, who with insulin therapy ore to become, to the determination of the required insulin quantity of particular importance.

The invention becomes in the following on the basis represented embodiments more near explained schematic in that figs. Show:

- Fig. 1 a perspective view of the components of an analysis system according to invention,
- Fig. 2 a block diagram to the explanation of the functions,
- Fig. 3 a graph of the time course from analysis data to the explanation of a calibration procedure,
- Fig. 4 a supervision on a cpu with a first variant graphics display,
- Fig. 5 a supervision on a cpu with a second variant graphics display.

In Fig. 1 represented integrated analysis element sensor analysis system (integrated analysis element sensor system, IASS) 1 consists of a sensor unit 2 portable at the body of the patient and a cpu 3, which are with the sensor unit 2 over a wireless data transfer connected symbolized by the arrow 4. The sensor unit 2 consists 6 and two sensors 7,8, which are 6 connected over cables 9 with the base unit in the represented preferred embodiment of a base unit. The base unit 6 can become with collar 10 around the neck of the patient carried. Of course it can be also in other manner, for example with the help of a shoulder strap or a belt clip at the body of the patient attached.

& top

Of course can be worked in principle with only sensor. The use of two or more sensor can be however favourable, in order to be able to measure simultaneous at several measuring points of the body a parameter correlating with the glucose concentration, whereby to the increase of the accuracy an averaging of the measurement values or a selection of the better measurement value can be met on the basis predetermined reliability criteria.

The cpu 3 exhibits the typical features of a plotting device of an element analysis system. In the illustrated case it serves 12, which as glucose test strips 13 with a base layer 14 and a test field 15 formed is for the evaluation of an analysis element. The evaluation the analysis element becomes 12 17 introduced into a measuring pit, which a bottom flap 18 of the apparatus 3 is. To the operation of the cpu 3 a key field is 20 provided. For the output of information, in particular to the display of analysis data a display serves 21.

The analysis element plotting device integrated into the cpu 3 is conventional constructed and must therefore not more near described become. Closer informations can become from numerous publications removed. To the general equipment assembly is for example to the European patent application 0,492,326 and to possible measuring electronics to the European patent application 0,075,767 referred.

In Fig. 2 is the substantial functional components of the cpu 3 and the sensor unit 2 as block diagram shown.

The cpu 3 contains measuring means 23 for measuring of a change of the analysis element 12, for example a reflection photometer, correlating with the concentration of the analyte, with which a color change of the test field can become 15 measured. The measuring means 23 generated electrical signals, which correspond to the measured value of the changes correlating with the concentration and become as measurement value R referred.

The measured measurement values R are passed on to evaluation electronics 24, the part of a microcomputer 25 are, to that also a data memory 26 belong. Evaluation electronics 24 calculated with the help of an evaluation curve stored in the memory 26, those the functional connection of the sought concentration C of the measurement value R describes ( $CA=f(R)$ ) the sought concentration C of the analyte and continues to give these analysis data to the memory to 26, where they become APPROX. stored as element analysis data. The display of the analysis data APPROX. made - automatic or on a separate command - over display 21.

The evaluation curve ( $CA=f(R)$ ) solid stored can be in the cpu 3. Preferably however a particular load-specific evaluation curve used for each new manufacture load of analysis elements 12, which becomes the cpu on a suitable data carrier in machine-readable form reported, becomes. For this purpose the cpu exhibits a data reader 28, which can be for example a bar code reader, in order to read a bar code mounted on the analysis elements themselves or an additional code-inertial. The bar code is each analysis element package accompanying and contains the load-specific evaluation curve. Details for this are for example in the European patent application 0,492,326 described.

Additional one to the described functional modules, which are conventional with analysis element plotting devices, exhibits the cpu 3 a sending and a receiving section 29 to the wireless data transfer and sensor calibration means 30, those in the practice preferably by software realized and therefore in Fig. 3 as components of the microcomputer 25 shown is. These components link the analysis element subsystem with the sensor subsystem like subsequent still more near explained become.

The base unit 6 of the sensor unit 2 contains a sensor unit resource 32, is 7 connected to which at least a sensor. The sensor unit resource 32 contains the elements, which are required, in order to operate the sensor 7 and to measure a parameter correlating with the concentration of the glucose at the body of the patient. In the mentioned preferable example to it agent belongs to irradiating light, whereby this in sensor 7 even disposed light emitting diodes can be, which become supplied over the cable 9 with current. Alternative ones can be also or several light transmitters in the base unit 6 disposed, whereby the cable contains 9 light guides, by which the light into the sensor 7 transported become. In corresponding manner are into sensor 7 and/or in the base unit 6 light detection means (e.g. semiconductor light receivers) provided, which detect the light after interaction with the tissue of the patient. The sensor unit resource continues to contain 32 electronic components, as for example of amplifiers, in order to prepare the received signal so that a sensor measured value becomes S gained, with the analyte concentration correlated. The sensor measured value S is belonged passed on at sensor evaluation means 33, which is preferably components of a microcomputer system 34 integrated into the base unit 6, to that in addition a memory unit 35. The sensor evaluation means 33 compute - just as the analysis element evaluation means 24 in the practice by software - from the measurement values S analysis data (concentrations) C on the basis an evaluation curve  $CS=g(S)$ , which in the memory unit 35 stored is. The calibration curve  $CS=g(S)$  becomes the base unit 6 of the cpu 3 wirelessly transmitted. For this purpose the base unit 6 exhibits a sending and a receiving section 36, that the wireless data transfer between the two units 3.6 in cooperation with the sending and receiving section 29 of the cpu possible.

The calculated concentration data (sensor analysis data CS) become 35 stored in the memory unit. They can become by means of an output unit 38 independent of the cpu 3 outputted, whereby the output unit planned at the base unit 6 is 38 so designed that it is a if possible small and little battery consumed. Their object is mainly a warning function if the glucose concentration of critical limits under or exceeds. Appropriately the output unit 38 can be in form of a light-emitting diode display with three light emitting diodes (for "normal range", "over sugar danger", "bottom sugar danger") realized. Alternative ones or additional an acoustic signal output provided can be.

- ▲ top In Fig. 2 shown is as component of the base unit 6 the current supply battery 40. This is important, because the power consumption of analysis sensors is relatively high. The battery is appropriately 40 rechargeable and into the base unit 6 is therefore not a not represented battery voltage monitoring integrated, which makes attentive in time to the requirement of a battery change.

With the use of the analysis system according to invention the patient can depart with the sensor unit 2 problem-free for longer time from the stationary cpu 3. In this time the sensor analysis data CS in the memory become 35 stored. If the patient returns home and close enough is with the cpu 3 that a wireless data exchange between the units becomes 3 and 6 possible, the meanwhile gained sensor analysis data become CS of the memory 35 into the memory 26 of the cpu 3 transferred. The patient can accomplish then a calibration at any time with the help of an analysis element 12. The cpu 3 appropriately contains time measuring instrument, which reminds the patient sufficient frequent of the execution of an analysis element analysis to the calibration. Every time such an analysis becomes performed, a new evaluation curve  $CS=g(S)$  in the cpu 3 certain and to the sensor unit becomes 2 transmitted. Cooperation of the units 3 and 6 with the calibration of the overall system subsequent explained becomes.

The element analysis data APPROX. become as described by the evaluation curve  $CA=f(R)$  calibrated, which is preferably read in in form of a machine-readable code over the data reader 28 into the memory 26. Therefore the element analysis

data are APPROX. proper with good accuracy.

An approximate value is present in each case, if the patient has a blood drop 41 gained and these with the help of the analysis element 12 by stitch into the finger, the measuring means 23 and evaluation electronics 24 analyzed. This can happen in larger temporal distances, for example in or twice daily. In Fig. 3 is the analysis element analysis data certain to times T1 to t5 as points 39 shown.

The sensor 7 generated with the help of its sensor unit resource 32 and evaluation electronics 33 sensor analysis data CS, whereby this measurement continuous or in so narrow temporal distances made that a practical continuous course of CS in the memory 35 stored and to the cpu 3 transmitted can become, if the units 2.3 are located to each other in data communication contact. Fig. 3 shows the time course of the CS-values as broken line A. The calibration of the sensor analysis data CS element analysis data become APPROX. used. This can happen for example in the manner that in each case at the calibration times T1 to t5 the sensor calibration means 30 accomplish a comparison of the analysis data APPROX. and CS, which are in the memory 26 stored. From this comparison the sensor calibration means 30 determine a new corrected evaluation curve CS=g (S) and transmitted these over the sending and receiving sections 29.36 to the base unit 6, where the new evaluation curve in the memory becomes 35 for future calculations of sensor analysis data CS with the help of sensor evaluation electronics 33 stored. At the same time the new evaluation curve CS=g (S), determined with the calibration, can become used, in order to already after-correct in the memory 26 stored sensor analysis data backwards at least up to the time of the preceding element analysis. With in Fig. 3 represented example can take place thus due to the analysis element concentration value gained to the time t2 APPROX. (t2) a correction of kind of rear wall up to the time T1. Corresponding one applies to the time T3 backwards to t2 etc. The course of the sensor analysis data corrected after calibration is in Fig. 3 as solid line B shown.

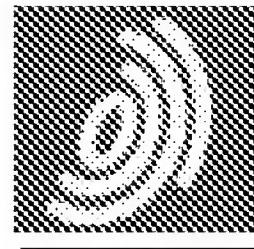
The calibration procedure became managing exemplarily explained. Of course the calibration can take place in other manner, in particular in adaptation to the evaluation procedures, with those the analysis data CS and/or. APPROX. determined becomes. Thus numerical mathematical methods for the determination of CS, in each case which determine a concentration value from a variety of measurement data (for example intensity values with many various wavelengths, are suitable in particular). Mentioned one is the PLS (partial squares method leases).

The memory capacity of the memories 35 and 26 in the sensor unit 2 and/or. the cpu 3 is the different targeted applications adapted. The memory 35 serves itself only medium-term storage relatively small amounts of data, i.e. the concentration values for the maximum period, for the patient with its sensor unit 2 from the cpu 3 remote. Preferably the memory capacity of the memory 35 for the amount of data designed resulting in a period of at least 2, preferably at least 8 hours is. The memory 26 of the cpu 3 is larger in the rule significant and can take up analysis data as well as calibration data, which result over longer periods (at least for instance a week). The cpu 3 is provided appropriately with a not represented data interface, transmitted with which these data from case become to case the other processing, for example to a PC used for the storage of the patient data in the medical practice.

The display of the analysis data at the cpu 3 can take place alphanumeric, like this in Fig. 1 shown is. Preferably that is display 21 of the cpu 3 as graphics display designed, which a graph of the time course of the sensor analysis data possible. For example becomes with in Fig. 4 represented design display the current glucose value by the black beam 50 in the display center symbolizes. The light-grey display field 51 corresponds to the normal range of the glucose values, while the dark grey field 52 represents the upper danger zone (risk of hyperglycaemia) and the lower black field 53 the lower danger zone (risk of Hypoglykämie). An arrow in the display 54 indicates the current trend (here to rising glucose values).

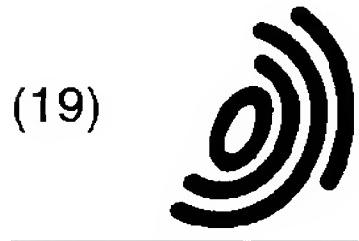
During the graphics display representation of Fig. 5 the time course of the glucose values over a longer period becomes more visible. The standard range of the glucose values is to be recognized by two warning limits 56.57 in the display center. The course of the glucose values becomes 58 shown as relative wide beam. In the fig it is for some time in the upper danger zone and begins (for example due to an insulin injection) straight to fall.

The graphics display representations of the figs 4 and 5 use the special ability of the inventive system to determine glucose values practical continuous reliable. The evaluation device 24 of the cpu 3 (perhaps also the evaluation device 33 & top of the base unit 6) contains for this purpose (again preferably by software realized) differentiation means, which at any time make it possible to determine the temporal derivative of the course of the glucose values and thus the trend. This additional information is for the therapy of the diabetes mellitus of significant value.

**Claims of EP0680727****Print****Copy****Contact Us****Close****Result Page**

Notice: This translation is produced by an automated process; it is intended only to make the technical content of the original document sufficiently clear in the target language. This service is not a replacement for professional translation services. The esp@cenet® Terms and Conditions of use are also applicable to the use of the translation tool and the results derived therefrom.

1. Analysis system to the monitoring of the concentration of an analyte in the blood of an patient, also Analysis elements (12), which reagents contain, whose reaction with the analyte leads to a measurable change of the analysis element (12), if one this with a blood drop of the patient contacted, correlating with the concentration of the analyte, and a plotting device, which exhibits measuring means (23) for measuring the change and evaluation means (24) to the determination of element analysis data APPROX. from the measurement values R obtained thereby, characterised in that the system (i) at the body of the patient portable a sensor unit (2) with sensor (7) to the test-free immediate measurement of a parameter at the body of the patient and a transmitter (36), correlating with the concentration of the analyte, for wireless sending of data signals, as well as (ii) sensor evaluation means (33) to the determination of sensor analysis data CS from the measurement values S of the parameter includes and the plotting device (i) a receiver (29) to the wireless reception of the data signals of the sensor unit (2), (ii) calibration means (30) to the calibration of the sensor analysis data CS due to the analysis element analysis data APPROX. and (iii) a data memory (26) for long-term storage analysis data contains and thus the cpu (3) of an integrated analysis element sensor monitoring system (1) forms.
2. Analysesystem according to claim 1, characterised in that the sensor unit (2) a light transmitter, from the light into the tissue of a body part of the patient irradiated will and a light receiver exhibits, by which after interaction with the tissue from the body part outgoing light is detected, in order to determine a measurable physical property of the light variable by the interaction with the tissue as with the concentration of the analyte in the blood of the patient correlating parameter, from which the sensor analysis data CS determined to become.
3. Analysis system according to claim 1 or 2, characterised in that the sensor unit a base unit (6) and one with the base unit (6) over cable (9) connected sensor (7) covers, whereby the base unit (6) contains the power supply device (40) of the sensor unit.
4. Analysesystem according to claim 3, characterised in that the sensor unit (2) at least two sensors (7,8) exhibits, which are connected over cable (9) with a common base unit (6).
5. Analysis system after one of the preceding claims, characterised in that the sensor unit (2) the sensor evaluation means (33) to the determination of the sensor analysis data CS includes.
6. Analysis system according to claim 5, characterised in that the sensor unit (of 2) indicator means (38) for the sensor analysis data CS representing information output exhibits.
7. Analysesystem according to claim 5 or 6, characterised in that both the transmitter (36) of the sensor unit (2) and the receiver (29) of the cpu (3) as transmitter/receiver formed is, in order to make an interactive data exchange possible between the sensor unit (2) and the cpu (3). & top
8. Analysis system after one of the preceding claims, characterised in that the sensor unit (2) a memory (35) for in a period of at least 2, preferably at least 8 hours determined sensor analysis data CS contains.
9. Analysis system after one of the preceding claims, characterised in that the cpu a graphics display (21) to the representation of the time course of the sensor analysis data CS exhibits.
10. Analysis system according to claim 9, characterised in that at the graphics display several different representations (50-54; 56-58) of the time course of the sensor element analysis data or their tendency toward change is displayable.
11. Method to the operation of a system after one of the preceding claims, characterised in that to the time, becomes performed to which an analysis element analysis, a concentration value as desired value for the calibration of the sensor analysis data used, determined with the analysis element analysis, becomes in each case.
12. Process according to claim 11, characterised in that the sensor analysis data due to the desired value up to the time of the preceding analysis element analysis automatic after-corrected becomes at least.



(19)

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 680 727 B1

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:  
**18.06.2003 Patentblatt 2003/25**

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **A61B 5/00**

(21) Anmeldenummer: **95106046.6**

(22) Anmeldetag: **22.04.1995**

(54) **Analysesystem zur Überwachung der Konzentration eines Analyten im Blut eines Patienten**

Analysing system for monitoring the concentration of an analyte in the blood of a patient

Système d'analyse pour surveiller la concentration d'un analyte dans le sang d'un patient

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FR GB IE IT LI NL SE**

• **Blasberg, Peter**

D-69469 Weinheim (DE)

• **Kotulla, Reinhard, Dr.**

D-67245 Lambsheim (DE)

(30) Priorität: **05.05.1994 DE 4415896**

(74) Vertreter: **Pfeifer, Hans-Peter, Dr.**

Patentanwälte

Dr. H.-P. Pfeifer Dr. P. Jany

Beiertheimer Allee 19

76137 Karlsruhe (DE)

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**08.11.1995 Patentblatt 1995/45**

(56) Entgegenhaltungen:

**EP-A- 0 492 326**

**WO-A-92/00513**

**WO-A-92/22804**

**US-A- 4 140 963**

(73) Patentinhaber: **Roche Diagnostics GmbH**  
**68298 Mannheim (DE)**

(72) Erfinder:  
• **Böcker, Dirk, Dr.Dr.**  
D-69115 Heidelberg (DE)  
• **Haar, Hans-Peter, Dr.**  
D-69168 Wiesloch (DE)

EP 0 680 727 B1

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingereicht, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

**Beschreibung**

[0001] Die Erfindung betrifft ein Analysesystem zur Überwachung der Konzentration eines Analyten im Blut eines Patienten.

[0002] Vielfach ist es erforderlich, die Konzentration eines Analyten im Blut regelmäßig zu überwachen. Dies gilt insbesondere bei Krankheiten, bei denen eine regelmäßige medikamentöse Behandlung in Abhängigkeit von der jeweiligen Analyt-Konzentration erforderlich ist. Das wichtigste Beispiel ist der Diabetes-Mellitus (Zuckerkrankheit). Patienten, die an dieser Krankheit leiden, sollten ihren Blutzuckerspiegel laufend überwachen, um ihre Insulininjektionen jeweils dem aktuellen Bedarf anzupassen zu können und dadurch ihre Blutzuckerwerte (d.h. die Glucosekonzentration im Blut) innerhalb bestimmter Grenzen zu halten. Sowohl ein Überschreiten dieser Grenzen (Hyperglykämie), als auch ein Unterschreiten dieser Grenzen (Hypoglykämie) soll mit größtmöglicher Sicherheit vermieden werden, um sowohl kritische Akutzustände, als auch schwerwiegende Langzeitschäden (wie beispielsweise Verlust des Augenlichts) zu vermeiden.

[0003] Die vorliegende Erfindung richtet sich insbesondere auf die Überwachung der Glucosekonzentration im Blut, ist jedoch auch für andere Analyten verwendbar. Soweit nachfolgend beispielhaft auf die Glucosebestimmung Bezug genommen wird, soll dies nicht als Beschränkung der allgemeinen Anwendbarkeit der Erfindung verstanden werden.

[0004] Zur Überwachung der Glucosekonzentration im Blut sind Analysesysteme gebräuchlich, die aus Analyseelementen (solid state analysis elements), welche auch als Testträger (test carrier) bezeichnet werden, und einem Auswertegerät bestehen. Die Analyseelemente und das Auswertegerät sind in der Regel speziell aufeinander abgestimmt und werden vom gleichen Hersteller als System angeboten.

[0005] Die Analyseelemente enthalten Reagenzien. Wenn man sie mit der Probe kontaktiert, führt die Reaktion des in der Probe enthaltenen Analyten mit den Reagenzien zu einer physikalisch messbaren Veränderung des Analyselementes, die mit der Konzentration des Analyten korreliert. Das Auswertegerät enthält eine Meßeinrichtung zum Messen der Veränderung und eine elektronische Schaltung zur Bestimmung der Konzentration des Analyten aus dem bei der Messung der Veränderung gemessenen Meßwert. Für die Auswerteelektronik werden bei modernen Geräten Mikroprozessoren verwendet, die eine softwaregesteuerte digitale Verarbeitung der Meßwerte zu der Konzentration des Analyten entsprechenden elektrischen Signalen ermöglichen. Diese Analysedaten werden in der Regel auf einem alphanumerischen Display in Konzentrationseinheiten angezeigt. Als Analysedaten im Sinne der Erfindung sind jedoch auch solche elektrische Signale zu verstehen, die das Analyseergebnis in anderer Weise repräsentieren, beispielsweise Signale zur Ansteue-

rung stufenweiser Anzeigen von Informationen über die Konzentration des Analyten, wie "Idealbereich", "oberer Normbereich", "oberer Gefahrenbereich", etc.

[0006] Es sind unterschiedliche Typen von Analyseelementen bekannt, die hinsichtlich der Reaktionsprinzipien und der mit der Konzentration korrelierenden messbaren Veränderung unterschiedliche chemisch-physikalische Prinzipien verwenden. Gebräuchlich sind vor allem photometrische und elektrochemische Analysesysteme.

[0007] Bei photometrischen Analysesystemen enthalten die Analyseelemente ein Reagenssystem, dessen Reaktion mit dem Analyten zu einer photometrisch nachweisbaren Veränderung (einem Farbumschlag) führt. Die Reagenzien befinden sich dabei üblicherweise in einer Matrix aus porösem Kunststoff oder Papier, die ein Testfeld des Analyselementes bildet und deren Farbe sich in Abhängigkeit von der Konzentration ändert. Diese Farbänderung läßt sich quantitativ mit Hilfe der Reflexionsphotometrie bestimmen.

[0008] Elektrochemische Analyseelemente enthalten ein elektrochemisches Reagenssystem, dessen Reaktion mit dem Analyten die zwischen zwei Polen des Analyselementes anliegende elektrische Spannung und/oder die zwischen zwei Polen des Analyselementes bei definierter Spannung fließende Stromstärke beeinflußt. In diesem Fall ist also die Spannung oder Stromstärke die physikalisch messbare Größe, die mit einer entsprechenden in dem Auswertegerät integrierten Spannungs- oder Strommeßeinrichtung bestimmt und deren mit der Konzentration des Analyten korrelierende Änderung wiederum bevorzugt mit einer Mikroprozessor-Auswerteelektronik- in die Analysedaten (Konzentration des Analyten) umgerechnet wird.

[0009] Analysesysteme, die mit Analyseelementen arbeiten ("Element-Analysesysteme"), haben einen hohen Grad von Genauigkeit erreicht und sind so einfach zu handhaben, daß sie von dem Patienten selbst zur laufenden Überwachung seiner Blutglucose-Konzentration verwendet werden können ("home monitoring"). Sie haben jedoch den wesentlichen Nachteil, daß für jede einzelne Analyse ein Tropfen Blut gewonnen werden muß, der mit dem Analyselement kontaktiert wird. Dies geschieht in der Regel durch einen Stich in den Finger, d.h. es ist für jede Analyse eine schmerzhafte und mit einem gewissen Infektionsrisiko verbundene Verletzung der Haut erforderlich. Man spricht deshalb auch von invasiven Analyseverfahren.

[0010] Um eine kontinuierliche Überwachung der Konzentration eines Analyten im Blut eines Patienten mit guter Genauigkeit und einer verminderten Zahl von invasiven Eingriffen zur Probengewinnung zu ermöglichen, wird ein Analysesystem gemäß Anspruch 1 vorgeschlagen.

[0011] Die Erfindung verknüpft auf neuartige Weise ein für die Blutanalyse gebräuchliches Element-Analysesystem der vorstehend erläuterten Art mit einem nicht invasiv arbeitenden Analysesystem, das eine am Kör-

per des Patienten tragbare Sensoreinheit zur reagenzienfreien unmittelbaren Messung eines mit der Konzentration des Analyten korellierenden Parameters am Körper des Patienten und eine Sensor-Auswerteelektronik zur Ermittlung von Sensor-Analysedaten aus den Sensor-Meßdaten des gemessenen Parameters aufweist. Die beiden Teil-Systeme bilden ein integriertes Gesamtsystem, das es ermöglicht, Analysewerte, insbesondere Glycosewerte praktisch kontinuierlich zuverlässig zu bestimmen. Kalibrationen mittels einer Element-Analyse können jederzeit durchgeführt werden, so daß das tägliche Leben des Patienten minimal beeinträchtigt wird. Da die Kalibration nach Durchführung einer Element-Analyse vollständig automatisch abläuft, werden Fehler durch Fehlbedienungen vermieden.

**[0012]** Sensor-Analysesysteme zur reagenzienfreien unmittelbaren Bestimmung von Analyten im Blut sind bereits in unterschiedlichen Ausführungsformen beschrieben worden. Für einige Analyten (insbesondere die Blut-Oxygenierungswerte sowie Blutgaskonzentrationen) haben sie auch praktische Bedeutung erlangt. Für eine Vielzahl anderer Analyten, insbesondere Glucose, haben sie sich bisher in der Praxis nicht ausreichend bewährt.

**[0013]** Ein Überblick über nichtinvasive Methoden zur Bestimmung von Glucose wird in dem Artikel von J.D. Kruse-Jarres "Physicochemical Determinations of Glucose in vivo", *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 26 (1988), 201-208 gegeben.

**[0014]** Die Erfindung richtet sich insbesondere auf Systeme, bei denen die Wechselwirkung von in das Gewebe eines lebenden Menschen (vorzugsweise das Hautgewebe) eingestrahltem Licht mit dem Gewebe zur analytischen Bestimmung des darin vorhandenen Analyten verwendet wird. Dabei wird davon ausgegangen, daß die Konzentration des Analyten in dem (durchbluteten) Gewebe in einem für praktische Zwecke ausreichendem Maße mit der entsprechenden Konzentration im Blut korreliert. Bei diesen Systemen weist die Sensoreinheit einen Lichtsender auf, von dem Licht in das Gewebe eingestrahlt wird. Weiter ist ein Lichtempfänger vorhanden, durch den nach Wechselwirkung mit dem Gewebe aus dem Körperteil austretendes Licht detektiert wird, um eine durch die Wechselwirkung mit dem Gewebe veränderliche meßbare physikalische Eigenschaft des Lichts zu bestimmen. Diese meßbare physikalische Eigenschaft bildet bei solchen Verfahren einen mit der Konzentration des Analyten korrelierenden Parameter.

**[0015]** Den meisten bisher bekannt gewordenen Verfahren dieser Art liegen die Prinzipien der Spektralanalyse zugrunde. Dabei wird die charakteristische Absorption des Analyten (welche auf Schwingungs- und Rotationszustände des Analyt-Moleküls oder von Teilen desselben zurückgeht) bestimmt, indem man die Abhängigkeit der optischen Absorption von der Licht-Wellenlänge untersucht. In der Praxis wird meist Licht unterschiedlicher Wellenlängen von einer schmalbandig emittieren-

den Lichtquelle eingestrahlt und das dabei von dem Lichtempfänger empfangene Licht gemessen. Alternativ kann auch mit einer breitbandigen Lichtquelle eingestrahlt und auf der Detektionsseite eine wellenlängenselektive Messung durchgeführt werden. Die Absorptionsbanden der in Rede stehenden Moleküle (insbesondere der Glucose) liegen weit im infraroten Bereich des Lichtes. Da dort jedoch das in dem Gewebe enthaltene Wasser sehr stark absorbiert, werden von den meisten Autoren Meßwellenlängen im Bereich des nahen Infrarot-Lichtes vorgeschlagen, mit denen Oberwellen der Molekül-Schwingungs- und Rotationszustände erfaßt werden können. Solche Systeme werden beispielsweise beschrieben in der EP-A-0 160 768, der WO 93/00856 und dem US-Patent 5,028,787.

**[0016]** Ein Sensor-Analysesystem, bei dem NIR-Spektraldaten ausgewertet werden, ist beispielsweise auch in der WO 92/00513 beschrieben. Da Sensor-Analysesysteme in aller Regel keine Absolutmessung ermöglichen, ist eine Kalibration erforderlich, die bei dem in diesem Dokument beschriebenen System mittels eines mit Teststreifen arbeitenden konventionellen Analysesystems erfolgt. Es wird ein besonderes Kalibrationsverfahren beschrieben, bei dem eine größere Anzahl von invasiven Messungen in regelmäßigen Abständen von beispielsweise 15 Minuten durchgeführt werden. Die dabei gewonnenen invasiven Analysedaten werden mittels einer Regressionanalyse mit Sensor-Analysedaten verglichen, die im gleichen Zeitraum gewonnen wurden, wobei die Zahl der Sensor-Messungen sehr viel größer als die Zahl der invasiven Messungen ist. Außerdem wird zu Beginn des Kalibrationszeitraumes dem Patienten ein Glucosetrink verabreicht, um gezielt einen Anstieg seines Blutglucosewertes innerhalb des Kalibrationszeitraumes zu erreichen. Durch dieses aufwendige Verfahren soll erreicht werden, daß nur eine einzige Kalibration des nichtinvasiven Sensor-Analysesystems erforderlich ist.

**[0017]** Besonders bevorzugt wird bei der Erfindung ein Sensorsystem eingesetzt, bei dem ein Parameter des Lichtes bestimmt wird, der von dem Brechungsindex in dem Gewebe beeinflußt wird. Eine wichtige Grundlage dieser Verfahrensweisen ist die Erkenntnis, daß die mit Änderungen der Glucosekonzentration verbundene Änderung des Brechungsindex der Flüssigkeit in dem Gewebe als mit der Glucosekonzentration korrelierender Parameter verwendet werden kann.

**[0018]** Zur meßtechnischen Realisierung ist insbesondere vorgeschlagen worden, ein von der Vielfachstreuung des Lichts durch Streuzentren in dem Gewebe beeinflußtes Signal zu bestimmen. Diese Verfahrensweise wird in der internationalen Patentanmeldung WO-A-9410901 (PCT/DE 93/01058) beschrieben. Die Vielfachstreuung führt unter den in dieser Literaturstelle beschriebenen meßtechnischen Bedingungen zu einer Verstärkung des mit der Änderung des Brechungsindex verbundenen Effektes, die als verhältnismäßig starke und deswegen gut meßbare Signaländerung bestimmt

werden kann.

**[0019]** Nähere Einzelheiten werden in der Literaturstelle erörtert, auf die hier vollinhaltlich Bezug genommen wird.

**[0020]** In der deutschen Patentanmeldung 43 37 570 ist die Analyse von Glucose auf Basis der Bestimmung eines der Laufzeit des Lichts in dem Gewebe entsprechenden Licht-Parameters beschrieben. Dieser "Laufzeit-Parameter" kann unmittelbar die Laufzeit eines extrem kurzen Lichtimpulses sein. Meßtechnisch erheblich weniger aufwendig ist es, stattdessen die Phasenverschiebung des Lichts innerhalb des Gewebes als Laufzeit-Parameter zu ermitteln, der mit der Glucosekonzentration in dem Gewebe korreliert. Auch zu dieser Verfahrensweise sind weitere Einzelheiten in der genannten Patentanmeldung beschrieben, auf die hier vollinhaltlich Bezug genommen wird.

**[0021]** Schließlich ist in der gleichzeitig eingereichten deutschen Patentanmeldung "Verfahren und Vorrichtung zur Analyse von Glucose in einer biologischen Probe" (Aktenzeichen: 44 15 728) beschrieben, Änderungen des Brechungsindex in dem Gewebe mit Hilfe der Niederkohärenz-Interferometrie zu bestimmen. Dies kann entweder unmittelbar durch Bestimmung der optischen Weglänge des Lichts in dem Gewebe oder indirekt in der Weise geschehen, daß man den Streukoeffizienten des Lichts in dem Gewebe bestimmt. Der Streukoeffizient seinerseits wird entscheidend durch die Relation zwischen dem Brechungsindex der Flüssigkeit und dem Brechungsindex der in dem Gewebe enthaltenen Streuzentren (beispielsweise Zellen) beeinflußt. Auch auf diese Anmeldung wird hier vollinhaltlich Bezug genommen.

**[0022]** Gemäß der Erfindung wird ein solches nichtinvasives Sensor-Analysesystem mit einem invasiven mit Reagenzien arbeitenden Analyseelement-Analysesystem kombiniert. Dabei besteht das Sensor-Analysesystem aus einer am Körper des Patienten tragbaren, mobilen, batteriebetriebenen Sensoreinheit und einem Auswertegerät, welches in dem Sinn stationär ist, daß es nicht am Körper des Patienten getragen, sondern an geeigneter Stelle beispielsweise in der Wohnung des Patienten positioniert wird. Die Zentraleinheit ist vorzugsweise jedoch so klein und so leicht, daß der Patient sie leicht mitnehmen kann, wenn er für längere Zeit (beispielsweise für mehrere Tage) seine Wohnung verläßt. Das Auswertegerät und die Zentraleinheit stehen in einer drahtlosen Datenübertragungs-Verbindung zueinander. Diese kann auf unterschiedliche Weise realisiert sein, beispielsweise mit IR-Licht, Hochfrequenz-Radiowellen oder auch Ultraschall.

**[0023]** Die am Körper des Patienten tragbare Sensoreinheit und die stationäre Zentraleinheit erfüllen gemeinsam die Funktionen des Sensor-Analysesystems, wobei die Aufteilung der Systemfunktionen auf die beiden Einheiten in unterschiedlicher Weise realisiert sein kann. Grundsätzlich kann eine Sensoreinheit ohne eigene Intelligenz realisiert sein, wobei sie lediglich die

Sensor-Meßwerte bestimmt und drahtlos an die Zentraleinheit weitergibt. Vorzugsweise ist jedoch die Sensoreinheit mit eigener Intelligenz ausgestattet, d.h. sie besitzt ein Mikroprozessor-Datenverarbeitungssystem als

- 5 Auswertemittel, um aus den Meßwerten des mindestens einen Sensors der Sensoreinheit (der Analyt-Konzentration entsprechende) Analysedaten zu ermitteln. Dadurch besteht die Möglichkeit, die Sensoreinheit mit einer eigenen Anzeige von Analyt-Konzentrationsdaten
- 10 zu versehen, welche beispielsweise als einfache Warnanzeige eine akustische oder optische Warnung abgibt, wenn bestimmte Grenzwerte der Glucosekonzentration unter- oder überschritten werden. In diesem Fall ist es weiterhin vorteilhaft, wenn die Verbindung zwischen der
- 15 Sensoreinheit und der Zentraleinheit interaktiv ist, d.h. es werden nicht nur Analyseelement-Analysedaten von der Sensoreinheit an die Zentraleinheit übermittelt, sondern auch umgekehrt Daten von der Zentraleinheit für die Sensoreinheit zur Verfügung gestellt. Dies kann sich insbesondere auf Kalibrationsdaten beziehen, die von der Sensoreinheit zur Bestimmung der Analyt-Konzentration benötigt werden.

**[0024]** Wichtig für die vorliegende Erfindung ist weiterhin, daß die Zentraleinheit des Sensor-Analysesystems zugleich das Auswertegerät des invasiven Element-Analysesystems ist und die Aufgabe der Kalibration des Sensor-Analyse-Teilsystems auf Basis von Meßdaten des Element-Analyse-Teilsystems übernimmt.

- 20 **[0025]** Das erfindungsgemäße Analysesystem zeichnet sich gegenüber den bisher praktisch gebräuchlichen Analysesystemen vor allem dadurch aus, daß ständig aktuelle Analysedaten verfügbar sind und zuverlässige Informationen über die Änderungsgeschwindigkeit der Glucosekonzentration zu jedem Zeitpunkt vorliegen. Dies ist besonders wichtig für Risikogruppen unter den Diabetikern, beispielsweise Diabetiker, die während der Nachtruhe zur Hypo- oder Hyperglykämie neigen. Auch unter erhöhter körperlicher Anstrengung (zum Beispiel beim Sport) kommt es in besonderem Maße auf die permanente Kontrolle der Glucosewerte an. Die Möglichkeit, den augenblicklichen Trend des Glucosewertes ("steigend" oder "fallend") qualitativ und quantitativ bestimmen zu können, ist für Diabetiker, die mit Insulin therapiert werden, zur Bestimmung der benötigten Insulindosis von besonderer Bedeutung.
- 30 **[0026]** Die Erfindung wird im folgenden anhand von in den Figuren schematisch dargestellten Ausführungsbeispielen näher erläutert. Es zeigen:
- 35
- 40
- 45

- 50 Fig. 1 eine perspektivische Darstellung der Komponenten eines erfindungsgemäßen Analysesystems,
- 55 Fig. 2 ein Blockdiagramm zur Erläuterung der Funktionen,
- Fig. 3 eine graphische Darstellung des zeitlichen Verlaufes von Analysedaten zur Erläuterung eines Kalibrationsverfahrens,

- Fig. 4 eine Aufsicht auf eine Zentraleinheit mit einer ersten Variante eines Graphik-Display,  
 Fig. 5 eine Aufsicht auf eine Zentraleinheit mit einer zweiten Variante eines Graphik-Display.

**[0027]** Das in Fig. 1 dargestellte integrierte Analyseelement-Sensor-Analysesystem (integrated analysis-element-sensor system, IASS) 1 besteht aus einem Analyseelement-Teilsystem und einem Sensor-Teilsystem. Eine am Körper des Patienten tragbare Sensoreinheit 2 ist mit einer Zentraleinheit 3 über eine durch den Pfeil 4 symbolisierte drahtlose Datenübertragung verbunden. Die Sensoreinheit 2 besteht in der dargestellten bevorzugten Ausführungsform aus einer Basiseinheit 6 und zwei Sensoren 7,8, die über Kabel 9 mit der Basiseinheit 6 verbunden sind. Die Basiseinheit 6 kann mit einem Halsband 10 um den Hals des Patienten getragen werden. Selbstverständlich kann sie auch in anderer Weise, beispielsweise mit Hilfe eines Schultergurtes oder eines Gürtel-Clips am Körper des Patienten befestigt sein.

**[0028]** Selbstverständlich kann grundsätzlich mit nur einem Sensor gearbeitet werden. Die Verwendung von zwei oder mehr Sensoren kann jedoch vorteilhaft sein, um gleichzeitig an mehreren Meßorten des Körpers einen mit der Glucosekonzentration korrelierenden Parameter messen zu können, wobei zur Erhöhung der Genauigkeit eine Mittelung der Meßwerte oder eine Auswahl des besseren Meßwertes anhand vorgegebener Zuverlässigkeits-Kriterien getroffen werden kann.

**[0029]** Die Zentraleinheit 3 weist die typischen Merkmale eines Auswertegerätes eines Element-Analysesystems auf. Im dargestellten Fall dient sie zur Auswertung eines Analyseelements 12, welches als Glucose-Teststreifen 13 mit einer Basisschicht 14 und einem Testfeld 15 ausgebildet ist. Zur Auswertung wird das Analyselement 12 in einen Meßschacht 17 eingeführt, der sich unter einer Klappe 18 des Gerätes 3 befindet. Zur Bedienung der Zentraleinheit 3 ist ein Tastenfeld 20 vorgesehen. Zur Ausgabe von Information, insbesondere zur Anzeige von Analysedaten dient ein Display 21.

**[0030]** Das in die Zentraleinheit 3 integrierte Analyseelement-Auswertegerät ist konventionell aufgebaut und muß deswegen nicht näher beschrieben werden. Nähere Informationen können aus zahlreichen Publikationen entnommen werden. Zum allgemeinen Gerätelaufbau sei beispielsweise auf die europäische Patentanmeldung 0 492 326 und zu einer möglichen Meßelektronik auf die europäische Patentanmeldung 0 075 767 verwiesen.

**[0031]** In Fig. 2 sind die wesentlichen Funktionskomponenten der Zentraleinheit 3 und der Sensoreinheit 2 als Blockdiagramm dargestellt.

**[0032]** Die Zentraleinheit 3 enthält eine Meßeinrichtung 23 zum Messen einer mit der Konzentration des Analyten korrelierenden Veränderung des Analyseelements 12, beispielsweise ein Reflexionsphotometer, mit dem eine Farbänderung des Testfeldes 15 gemes-

sen werden kann. Die Meßeinrichtung 23 erzeugt elektrische Signale, die dem gemessenen Wert der mit der Konzentration korrelierenden Veränderungen entsprechen und als Meßwert R bezeichnet werden.

- 5 **[0033]** Die gemessenen Meßwerte R werden an eine Auswerteelektronik 24 weitergeleitet, die Teil eines Mikrocomputers 25 ist, zu dem auch ein Datenspeicher 26 gehört. Die Auswerteelektronik 24 berechnet mit Hilfe einer in dem Speicher 26 gespeicherten Auswertekurve, die den funktionalen Zusammenhang der gesuchten Konzentration C von dem Meßwert R beschreibt ( $C_A=f(R)$ ) die gesuchte Konzentration C des Analyten und gibt diese Analysedaten an den Speicher 26 weiter, wo sie als Element-Analysedaten  $C_A$  abgespeichert werden.
- 10 **[0034]** Die Auswertekurve ( $C_A=f(R)$ ) kann in der Zentraleinheit 3 fest abgespeichert sein. Vorzugsweise wird jedoch für jede neue Herstellungscharge von Analyselementen 12 eine spezielle chargenspezifische Auswertekurve verwendet, die der Zentraleinheit auf einem geeigneten Datenträger in maschinenlesbarer Form mitgeteilt wird. Zu diesem Zweck weist die Zentraleinheit
- 15 einen Datenleser 28 auf, der beispielsweise einen Barcode-Leser sein kann, um einen auf den Analyselementen selbst oder einem zusätzlichen Codeträger angebrachten Barcode zu lesen. Der Barcode ist jeder Analyseelement-Packung beigefügt und enthält die chargenspezifische Auswertekurve. Näheres hierzu ist beispielsweise in der europäischen Patentanmeldung 0 492 326 beschrieben.

- 20 **[0035]** Zusätzlich zu den bisher beschriebenen Funktionsbausteinen, die bei Analyseelement-Auswertegeräten gebräuchlich sind, weist die Zentraleinheit 3 einen Sende- und Empfangsteil 29 zur drahtlosen Datenübertragung und Sensor-Kalibrationsmittel 30 auf, die in der Praxis vorzugsweise softwaremäßig realisiert und deswegen in Fig. 3 als Bestandteile des Mikrocomputers 25 eingezeichnet sind. Diese Komponenten verknüpfen das Analyseelement-Teilsystem mit dem Sensor-Teilsystem wie nachfolgend noch näher erläutert wird.
- 25 **[0036]** Die Basiseinheit 6 der Sensoreinheit 2 enthält eine Sensorbetriebseinheit 32, an die mindestens ein Sensor 7 angeschlossen ist. Die Sensorbetriebseinheit 32 enthält die Elemente, die erforderlich sind, um den Sensor 7 zu betreiben und dabei einen mit der Konzentration der Glucose korrelierenden Parameter an dem Körper des Patienten zu messen. In dem erwähnten bevorzugten Beispiel gehören hierzu Mittel zum Einstrahlen von Licht, wobei diese in dem Sensor 7 selbst angeordnete Leuchtdioden sein können, die über das Kabel 9 mit Strom versorgt werden. Alternativ können auch ein oder mehrere Lichtsender in der Basiseinheit 6 angeordnet sein, wobei das Kabel 9 Lichtleiter enthält, durch die das Licht in den Sensor 7 transportiert wird. In entsprechender Weise sind in dem Sensor 7 und/oder in der Basiseinheit 6 Lichtdetektionsmittel (z.B. Halblei-

ter-Lichtempfänger) vorgesehen, die das Licht nach Wechselwirkung mit dem Gewebe des Patienten detektieren. Weiter enthält die Sensorbetriebseinheit 32 elektronische Bauteile, wie beispielsweise Verstärker, um das empfangene Signal so aufzubereiten, daß ein Sensormeßwert  $S$  gewonnen wird, der mit der Analytkonzentration korreliert. Der Sensormeßwert  $S$  wird an Sensor-Auswertemittel 33 weitergeleitet, die vorzugsweise Bestandteile eines in die Basiseinheit 6 integrierten Mikrocomputer-Systems 34 sind, zu dem außerdem eine Speichereinheit 35 gehört. Die Sensor-Auswertemittel 33 berechnen - ebenso wie die Analyseelement-Auswertemittel 24 in der Praxis softwaremäßig - aus den Meßwerten  $S$  Analysedaten (Konzentrationen)  $C$  anhand einer Auswertekurve  $C_S=g(S)$ , welche in der Speichereinheit 35 abgespeichert ist. Die Kalibrationskurve  $C_S=g(S)$  wird der Basiseinheit 6 von der Zentraleinheit 3 drahtlos übermittelt. Zu diesem Zweck weist die Basiseinheit 6 einen Sende- und Empfangsteil 36 auf, das die drahtlose Datenübertragung zwischen den beiden Einheiten 3,6 im Zusammenwirken mit dem Sende- und Empfangsteil 29 der Zentraleinheit ermöglicht.

**[0037]** Die berechneten Konzentrationsdaten (Sensor-Analysedaten  $C_S$ ) werden in der Speichereinheit 35 abgespeichert. Sie können mittels einer Ausgabeeinheit 38 unabhängig von der Zentraleinheit 3 ausgegeben werden, wobei die an der Basiseinheit 6 vorgesehene Ausgabeeinheit 38 so gestaltet ist, daß sie möglichst klein ist und wenig Batterie verbraucht. Ihre Aufgabe ist in erster Linie eine Warnfunktion für den Fall, daß die Glucosekonzentration kritische Grenzwerte unter- oder überschreitet. Zweckmäßigerweise kann die Ausgabeeinheit 38 in Form einer Leuchtdiodenanzeige mit drei Leuchtdioden (für "Normalbereich", "Überzuckerungsgefahr", "Unterzuckerungsgefahr") realisiert sein. Alternativ oder zusätzlich kann eine akustische Signalausgabe vorgesehen sein.

**[0038]** In Fig. 2 eingezeichnet ist als Bestandteil der Basiseinheit 6 die Stromversorgungsbatterie 40. Dies ist wichtig, weil der Energieverbrauch von Analysesensoren verhältnismäßig hoch ist. Zweckmäßigerweise ist deswegen die Batterie 40 wiederaufladbar und in die Basiseinheit 6 ist eine nicht dargestellte Batteriespannungs-Überwachung integriert, die rechtzeitig auf das Erfordernis eines Batteriewechsels aufmerksam macht.

**[0039]** Bei der Benutzung des erfindungsgemäßen Analysesystems kann der Patient sich mit der Sensorseinheit 2 problemlos für längere Zeit von der stationären Zentraleinheit 3 entfernen. In dieser Zeit werden die Sensor-Analysedaten  $C_S$  in dem Speicher 35 gespeichert. Wenn der Patient nach Hause zurückkehrt und nahe genug bei der Zentraleinheit 3 ist, daß ein drahtloser Datenaustausch zwischen den Einheiten 3 und 6 möglich wird, werden die mittlerweile gewonnenen Sensor-Analysedaten  $C_S$  von dem Speicher 35 in den Speicher 26 der Zentraleinheit 3 transferiert. Der Patient kann dann jederzeit eine Kalibration mit Hilfe eines Analyselementes 12 durchführen. Zweckmäßigerweise

enthält die Zentraleinheit 3 eine Zeitmeßeinrichtung, die den Patient ausreichend häufig an die Durchführung einer Analyseelement-Analyse zur Kalibration erinnert. Jedesmal wenn eine solche Analyse durchgeführt wird,

- 5 wird eine neue Auswertekurve  $C_S=g(S)$  in der Zentraleinheit 3 bestimmt und an die Sensoreinheit 2 übermittelt. Das Zusammenwirken der Einheiten 3 und 6 bei der Kalibration des Gesamtsystems wird nachfolgend erläutert.
- 10 **[0040]** Die Element-Analysedaten  $C_A$  werden wie beschrieben durch die Auswertekurve  $C_A=f(R)$  kalibriert, die vorzugsweise in Form eines maschinenlesbaren Codes über den Datenleser 28 in den Speicher 26 eingelesen wird. Demzufolge sind die Element-Analysedaten  $C_A$  mit guter Genauigkeit richtig.
- 15 **[0041]** Ein  $C_A$ -Wert liegt jeweils vor, wenn der Patient durch Stich in den Finger einen Blutstropfen 41 gewonnen und diesen mit Hilfe des Analyselementes 12, der Meßeinrichtung 23 und der Auswerteelektronik 24 analysiert hat. Dies kann in größeren zeitlichen Abständen, beispielsweise ein- oder zweimal täglich geschehen. In Fig. 3 sind die zu Zeitpunkten  $t_1$  bis  $t_5$  bestimmten Analyseelement-Analysedaten als Punkte 39 eingezeichnet.
- 20 **[0042]** Der Sensor 7 erzeugt mit Hilfe seiner Sensorbetriebseinheit 32 und Auswerteelektronik 33 Sensor-Analysedaten  $C_S$ , wobei diese Messung kontinuierlich oder in so engen zeitlichen Abständen erfolgt, daß ein praktisch kontinuierlicher Verlauf von  $C_S$  in dem Speicher 35 abgespeichert und an die Zentraleinheit 3 übermittelt werden kann, wenn die Einheiten 2,3 in Datenübertragungs-Kontakt zueinander stehen. Fig.3 zeigt den zeitlichen Verlauf der  $C_S$ -Werte als gestrichelte Linie A. Zur Kalibration der Sensor-Analysedaten  $C_S$  werden Element-Analysedaten  $C_A$  verwendet. Dies kann beispielsweise in der Weise geschehen, daß jeweils zu den Kalibrationszeitpunkten  $t_1$  bis  $t_5$  die Sensor-Kalibrationsmittel 30 einen Vergleich der Analysedaten  $C_A$  und  $C_S$  durchführen, die in dem Speicher 26 abgespeichert
- 25 sind. Aus diesem Vergleich ermitteln die Sensor-Kalibrationsmittel 30 eine neue korrigierte Auswertekurve  $C_S=g(S)$  und übermitteln diese über die Sende- und Empfangsteile 29,36 an die Basiseinheit 6, wo die neue Auswertekurve in dem Speicher 35 für künftige Berechnungen von Sensor-Analysedaten  $C_S$  mit Hilfe der Sensor-Auswerteelektronik 33 gespeichert wird. Zugleich kann die bei der Kalibration ermittelte neue Auswertekurve  $C_S=g(S)$  verwendet werden, um bereits in dem Speicher 26 abgespeicherte Sensor-Analysedaten rückwärts mindestens bis zu dem Zeitpunkt der vorhergehenden Element-Analyse nachzukorrigieren. Bei dem in Fig. 3 dargestellten Beispiel kann also aufgrund des zum Zeitpunkt  $t_2$  gewonnenen Analyseelement-Konzentrationswertes  $C_A(t_2)$  eine Rückwärtskorrektur
- 30 bis zu dem Zeitpunkt  $t_1$  erfolgen. Entsprechendes gilt für den Zeitpunkt  $t_3$  rückwärts bis  $t_2$  usw. Der nach Kalibration korrigierte Verlauf der Sensor-Analysedaten ist in Fig. 3 als durchgezogene Linie B eingezeichnet.
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55

**[0043]** Der Kalibrationsvorgang wurde vorstehend beispielhaft erläutert. Selbstverständlich kann die Kalibration in anderer Weise erfolgen, insbesondere in Anpassung an die Auswerteverfahren, mit denen die Analysedaten  $C_S$  bzw.  $C_A$  ermittelt werden. So eignen sich insbesondere zur Ermittlung von  $C_S$  numerische mathematische Verfahren, die aus einer Vielzahl von Meßdaten (beispielsweise Intensitätswerten bei vielen verschiedenen Wellenlängen) jeweils einen Konzentrationswert ermitteln. Erwähnt sei das PLS (partial least squares-Verfahren).

**[0044]** Die Speicherkapazität der Speicher 35 und 26 in der Sensoreinheit 2 bzw. der Zentraleinheit 3 ist den unterschiedlichen Einsatzzwecken angepaßt. Der Speicher 35 dient lediglich der mittelfristigen Speicherung verhältnismäßig kleiner Datenmengen, nämlich der Konzentrationswerte für den maximalen Zeitraum, für den sich der Patient mit seiner Sensoreinheit 2 von der Zentraleinheit 3 entfernt. Vorzugsweise ist die Speicherkapazität des Speichers 35 für die in einem Zeitraum von mindestens 2, vorzugsweise mindestens 8 Stunden anfallende Datenmenge ausgelegt. Der Speicher 26 der Zentraleinheit 3 ist im Regelfall erheblich größer und kann Analysedaten sowie Kalibrationsdaten, die über längere Zeiträume (mindestens etwa eine Woche) anfallen, aufnehmen. Zweckmäßigerweise ist die Zentraleinheit 3 mit einer nicht dargestellten Datenschnittstelle versehen, mit der diese Daten von Fall zu Fall zur weiteren Verarbeitung, beispielsweise an einen zur Speicherung der Patientendaten in der Arztpraxis verwendeten PC, übermittelt werden.

**[0045]** Die Anzeige der Analysedaten an der Zentraleinheit 3 kann alphanumerisch erfolgen, wie dies in Fig. 1 dargestellt ist. Vorzugsweise ist das Display 21 der Zentraleinheit 3 als Graphik-Display gestaltet, welches eine graphische Darstellung des zeitlichen Verlaufes der Sensor-Analysedaten ermöglicht. Beispielsweise wird bei der in Fig. 4 dargestellten Gestaltung des Displays der augenblickliche Glucosewert durch den schwarzen Balken 50 in der Displaymitte symbolisiert. Das hellgraue Displayfeld 51 entspricht dem Normalbereich der Glucosewerte, während das dunkelgraue Feld 52 den oberen Warnbereich (Gefahr von Hyperglykämie) und das untere schwarze Feld 53 den unteren Warnbereich (Gefahr von Hypoglykämie) darstellt. Ein Pfeil in dem Display 54 zeigt den aktuellen Trend (hier zu steigenden Glucosewerten) an.

**[0046]** Bei der Graphik-Display-Darstellung von Fig. 5 wird der zeitliche Verlauf der Glucosewerte über einen längeren Zeitraum sichtbar. Der Normbereich der Glucosewerte ist durch zwei Warngrenzen 56,57 in der Displaymitte zu erkennen. Der Verlauf der Glucosewerte wird als relativ breiter Balken 58 dargestellt. In der Figur befindet er sich seit einiger Zeit im oberen Warnbereich und beginnt (beispielsweise infolge einer Insulininjektion) gerade zu fallen.

**[0047]** Die Graphik-Display-Darstellungen der Figuren 4 und 5 nutzen die besondere Fähigkeit des erfin-

dungsgemäßen Systems, Glucosewerte praktisch kontinuierlich zuverlässig zu bestimmen. Die Auswerteeinrichtung 24 der Zentraleinheit 3 (unter Umständen auch die Auswerteeinrichtung 33 der Basiseinheit 6) enthält zu diesem Zweck (wiederum vorzugsweise softwaremäßig realisierte) Differenzierungsmittel, die es jederzeit ermöglichen, die zeitliche Ableitung des Verlaufs der Glucosewerte und damit den Trend zu bestimmen. Diese zusätzliche Information ist für die Therapie des Diabetes mellitus von erheblichem Wert.

### Patentansprüche

- 15 1. Analysesystem zur Überwachung der Konzentration eines Analyten im Blut eines Patienten, umfassend  
ein Analyseelement-Teilsystem mit Analyselementen (12), welche Reagenzien enthalten, deren Reaktion mit dem Analyten zu einer meßbaren  
20 mit der Konzentration des Analyten korrelierenden Veränderung (R) des Analyselementes (12) führt,  
wenn man dieses mit einem Blutstropfen des Patienten kontaktiert und mit einem Auswertegerät, das eine Meßeinrichtung (23) zum Messen der Veränderung und Auswertemittel (24) zur Bestimmung von Element-Analysedaten CA aus den dabei erhaltenen Meßwerten (R) aufweist,  
25 und ein Sensor-Teilsystem mit einer zur ständigen Gewinnung von Analysedaten am Körper des Patienten tragbaren Sensoreinheit (2), die einen Sensor (7) zur reagenzienfreien unmittelbaren Messung eines mit der Konzentration des Analyten korrelierenden Parameters an dem Körper des Patienten und zur Erzeugung von Sensormeßdaten (S),  
30 einen Sender (36) zum drahtlosen Senden von Datensignalen, sowie Sensor-Auswertemittel (33) zur Ermittlung von Sensor-Analysedaten  $C_S$  aus den Sensormeßdaten (S) einschließt,  
35 wobei das Auswertegerät des Analyseelement-Teilsystems Teil einer Zentraleinheit (3) des Analysesystems ist, in der das Analyseelement-Teilsystem und das Sensor-Teilsystem dadurch verknüpft sind, daß sie  
40 (i) einen Empfänger (29) und den Sender (36) zum drahtlosen Datenaustausch miteinander,  
45 (ii) Kalibrationsmittel (30) zur Kalibration des Sensor-Teilsystems aufgrund der Element-Analysedaten  $C_A$  des Analyseelement-Teilsystems und  
50 (iii) einen Datenspeicher (26) zur längerfristigen Speicherung von Analysedaten enthalten und das Analysesystem so ausgebildet ist, daß der Patient eine Kalibration durchführen kann, wenn er mit dem an seinem Körper getragenen Sensor-Teilsystem nahe genug bei der Zentraleinheit (3) ist, so daß ein drahtloser Datenaustausch zwischen der Zentraleinheit (3) und dem Sensor-Teilsystem möglich ist.

2. Analysesystem nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Sensoreinheit (2) einen Lichtsender, von dem Licht in das Gewebe eines Körperteils des Patienten eingestrahlt wird und einen Lichtempfänger aufweist, durch den nach Wechselwirkung mit dem Gewebe aus dem Körperteil austretendes Licht detektiert wird, um eine durch die Wechselwirkung mit dem Gewebe veränderliche meßbare physikalische Eigenschaft des Lichts als mit der Konzentration des Analyten im Blut des Patienten korrelierenden Parameter zu bestimmen, aus dem die Sensor-Analysedaten  $C_S$  ermittelt werden.
- 5
3. Analysesystem nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Sensoreinheit eine Basiseinheit (6) und einen mit der Basiseinheit (6) über Kabel (9) verbundenen Sensor (7) umfaßt, wobei die Basiseinheit (6) die Stromversorgungseinrichtung (40) der Sensoreinheit enthält.
- 10
4. Analysesystem nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Sensoreinheit (2) mindestens zwei Sensoren (7,8) aufweist, die über Kabel (9) mit einer gemeinsamen Basiseinheit (6) verbunden sind.
- 15
5. Analysesystem nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Sensoreinheit (2) die Sensor-Auswertemittel (33) zur Ermittlung der Sensor-Analysedaten  $C_S$  einschließt.
- 20
6. Analysesystem nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Sensoreinheit (2) Anzeigemittel (38) für eine die Sensor-Analysedaten  $C_S$  repräsentierende Informationsausgabe aufweist.
- 25
7. Analysesystem nach Anspruch 5 oder 6, **dadurch gekennzeichnet, daß** sowohl der Sender (36) der Sensoreinheit (2) als auch der Empfänger (29) der Zentraleinheit (3) als Sender/Empfänger ausgebildet ist, um einen interaktiven Datenaustausch zwischen der Sensoreinheit (2) und der Zentraleinheit (3) zu ermöglichen.
- 30
8. Analysesystem nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Sensoreinheit (2) einen Speicher (35) für die in einem Zeitraum von mindestens 2, vorzugsweise mindestens 8 Stunden ermittelten Sensor-Analysedaten  $C_S$  enthält.
- 35
9. Analysesystem nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Zentraleinheit ein Graphik-Display (21) zur Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Sensor-Analysedaten  $C_S$  aufweist.
- 40
10. Analysesystem nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet, daß** an dem Graphik-Display mehrere unterschiedliche Darstellungen (50-54;56-58) des zeitlichen Verlaufs der Sensor-Analysedaten  $C_S$  oder deren Änderungstendenz anzeigbar sind.
- 45
11. Verfahren zum Betrieb eines Systems nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** jeweils zu dem Zeitpunkt, zu dem eine Analyseelement-Analyse durchgeführt wird, ein mit der Analyseelement-Analyse ermittelter Konzentrationswert  $C_A$  als Sollwert für die Kalibration der Sensor-Analysedaten  $C_S$  verwendet wird.
- 50
12. Verfahren nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Sensor-Analysedaten  $C_S$  aufgrund des Sollwertes mindestens bis zu dem Zeitpunkt der vorhergehenden Analyselement-Analyse automatisch nachkorrigiert werden.
- 55

### Claims

- An analytical system for monitoring the concentration of a substance to be analyzed in the blood of a patient, comprising  
an element-analysis subsystem with analysis elements (12) containing reagents for reacting with the analyzed substance after the analysis element (12) has been brought in contact with a drop of blood of a patient thereby causing a measurable change (R) in the analysis-element (12) which correlates with the concentration of the analyzed substance, and with an evaluation instrument comprising a measurement device (23) to measure said change and evaluation means (24) to determine, from the measurement values (R) so obtained, element-analysis data  $C_A$ ,  
and a sensor-analysis subsystem comprising a sensor unit (2) portable on the body of the patient for continuously obtaining analytical data, said sensor unit (2) including a sensor (7) borne on the patient body for the direct and reagent-free measurement of a parameter correlating with the concentration of the analyzed substance and for the generation of sensor measurement values (S), a transmitter (36) for the wireless transmission of data signals and sensor evaluation means (33) to determine sensor-analysis data  $C_S$  from the sensor measurement values (S), wherein  
the evaluation instrument of the element-analysis subsystem is part of a central unit (3) of the analysis system, the element-analysis subsystem and the sensor-analysis subsystem being linked in that they comprise  
(i) a receiver (29) and the transmitter (36) for wirelessly exchanging data signals;  
(ii) calibration means (30) to calibrate the sensor-

analysis subsystem on the basis of the element-analysis data  $C_A$  of the element-analysis subsystem and

(iii) a data memory (26) for the long-term storage of analytical data,  
and wherein the analysis system is adapted to allow the patient to perform a calibration, when the patient and the sensor-analysis subsystem attached to the patient body is close enough to the central unit (3) to enable a wireless exchange of data signals between the central unit (3) and the sensor-analysis subsystem.

2. Analytical system according to claim 1, **characterized in that** the sensor unit (2) comprises a light source irradiating light into the tissue of a body part of the patient and a light detector detecting the light after it has interacted with the tissue of the body part in order to determine a physical light property which varies due to the interaction with the tissue thereby forming a parameter correlating with the concentration of the analyzed substance in the patient blood, the sensor-analysis data  $C_S$  being determined from said parameter.
3. Analytical system according to any one of claims 1 and 2, **characterized in that** the sensor unit comprises a base unit (6) and a sensor (7) connected by cables (9) to the base unit (6), the base unit (6) containing the power supply (40) for the sensor unit.
4. Analytical system according to claim 3, **characterized in that** the sensor unit (2) comprises at least two sensors (7, 8) connected by cables (9) to a common base unit (6).
5. Analytical system according to any one of the preceding claims, **characterized in that** the sensor unit (2) includes the sensor evaluation means (33) for determining the sensor-analysis data  $C_S$ .
6. Analytical system according to claim 5, **characterized in that** the sensor unit (2) comprises display means (38) for displaying information representing the sensor-analysis data  $C_S$ .
7. Analytical system according to any one of claims 5 or 6, **characterized in that** the transmitter (36) of the sensor unit (2) and the receiver (29) of the central unit (3) are adapted to form a transceiver system to allow interactive data exchange between the sensor unit (2) and the central unit (3).
8. Analytical system according to any one of the preceding claims, **characterized in that** the sensor unit (2) contains a memory (35) adapted for storing the sensor-analysis data  $C_S$  determined in a time interval of at least 2 hours, preferably at least 8

hours.

9. Analytical system according to any one of the preceding claims, **characterized in that** the central unit comprises a graph display (21) for the graphical representation of the time dependence of the sensor-analysis data  $C_S$ .
10. Analytical system according to claim 9, **characterized in that** a plurality of different display modes (50-54; 56-58) of the time dependence of the sensor-analysis data  $C_S$  or their variational trend can be displayed on the graph display.
11. A method for operating a system according to any one of the preceding claims, **characterized in that**, by the time an element-analysis is performed, a concentration value  $C_A$  determined in the element-analysis is used as the nominal value for the calibration of the sensor-analysis data  $C_S$ .
12. Method according to claim 11, **characterized in that** on the basis of the nominal value, the sensor-analysis data  $C_S$  are automatically back-corrected as far as the time of the previous element-analysis.

## Revendications

1. Système d'analyse pour surveiller la concentration d'un analyte dans le sang d'un patient, comprenant un sous-système d'éléments d'analyse avec des éléments d'analyse (12) qui contiennent des réactifs dont la réaction avec l'analyte conduit à une modification (R) mesurable, en corrélation avec la concentration de l'analyte, de l'élément d'analyse (12) lorsqu'on met celui-ci en contact avec une goutte de sang du patient et avec un appareil d'évaluation doté d'un système de mesure (23) destiné à mesurer la modification et de moyens d'évaluation (24) destinés à déterminer des données d'analyse  $C_A$  de l'élément à partir des valeurs mesurées (R) obtenues,  
et un sous-système de capteur avec une unité de capteur (2) pouvant être portée sur le corps du patient de manière à obtenir des données d'analyse de manière continue, laquelle comprend un capteur (7) destiné à mesurer immédiatement, sans réactifs, un paramètre en corrélation avec la concentration de l'analyte sur le corps du patient et à obtenir des données de mesure (S) du capteur, un émetteur (36) destiné à émettre sans fil des signaux de données ainsi que des moyens d'évaluation (33) du capteur destinés à déterminer des données d'analyse  $C_S$  du capteur à partir des données de mesure (S) du capteur,  
l'appareil d'évaluation du sous-système d'éléments d'analyse faisant partie d'une unité centrale

- (3) du système d'analyse, dans laquelle le sous-système d'éléments d'analyse et le sous-système de capteur sont liés par le fait qu'ils contiennent
- (i) un récepteur (29) et ledit émetteur (36) permettant l'échange de données sans fil entre eux,
- (ii) des moyens de calibrage (30) permettant le calibrage du sous-système de capteur sur la base des données d'analyse  $C_A$  de l'élément du sous-système d'éléments d'analyse et
- (iii) une mémoire de données (26) permettant le stockage à plus long terme de données d'analyse, et
- le système d'analyse étant conçu de manière à ce que le patient puisse effectuer un calibrage s'il est suffisamment proche de l'unité centrale (3) avec le sous-système de capteur qu'il porte sur son corps, de façon à permettre un échange de données sans fil entre l'unité centrale (3) et le sous-système de capteur.
2. Système d'analyse selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** l'unité de capteur (2) comprend un émetteur de lumière qui envoie de la lumière dans le tissu d'un élément du corps du patient, et un récepteur de lumière qui, après interaction avec le tissu, détecte la lumière sortant de l'élément du corps afin de déterminer une caractéristique physique mesurable et, du fait de l'interaction avec le tissu, variable de la lumière comme paramètre en corrélation avec la concentration de l'analyte dans le sang de patient, à partir duquel les données d'analyse  $C_S$  du capteur sont déterminées.
3. Système d'analyse selon la revendication 1 ou 2, **caractérisé en ce que** l'unité de capteur comprend une unité de base (6) et un capteur (7) relié à l'unité de base (6) par des câbles (9), l'unité de base (6) comprenant le dispositif d'alimentation (40) de l'unité de capteur.
4. Système d'analyse selon la revendication 3, **caractérisé en ce que** l'unité de capteur (2) comprend au moins deux capteurs (7, 8) qui sont reliés par des câbles (9) à une unité de base (6) commune.
5. Système d'analyse selon l'une des revendications précédentes, **caractérisé en ce que** l'unité de capteur (2) contient les moyens d'évaluation (33) du capteur destinés à déterminer les données d'analyse  $C_S$  du capteur.
6. Système d'analyse selon la revendication 5, **caractérisé en ce que** l'unité de capteur (2) comprend des moyens d'affichage (38) pour une sortie d'informations représentant les données d'analyse  $C_S$  du capteur.
7. Système d'analyse selon la revendication 5 ou 6,
- 5
- caractérisé en ce qu'à** la fois l'émetteur (36) de l'unité de capteur (2) et le récepteur (29) de l'unité centrale (3) sont conçus comme émetteur-récepteur afin de permettre un échange de données interactif entre l'unité de capteur (2) et l'unité centrale (3).
8. Système d'analyse selon l'une des revendications précédentes, **caractérisé en ce que** l'unité de capteur (2) comprend une mémoire (35) pour les données d'analyse  $C_S$  du capteur déterminées sur une durée d'au moins 2, de préférence d'au moins 8 heures.
- 10 9. Système d'analyse selon l'une des revendications précédentes, **caractérisé en ce que** l'unité centrale comprend un écran graphique (21) pour présenter la variation temporelle des données d'analyse  $C_S$  du capteur.
- 15 20 10. Système d'analyse selon la revendication 9, **caractérisé en ce que** plusieurs présentations différentes (50-54 ; 56-58) de la variation temporelle des données d'analyse  $C_S$  du capteur ou de leur tendance à la modification peuvent être affichées sur l'écran graphique.
- 25 30 35 11. Procédé pour le fonctionnement d'un système selon l'une des revendications précédentes, **caractérisé en ce qu'à** chaque instant auquel une analyse de l'élément d'analyse est effectuée, une valeur de concentration  $C_A$  déterminée à l'aide de l'analyse de l'élément d'analyse est utilisée comme valeur de consigne pour le calibrage des données d'analyse  $C_S$  du capteur.
- 40 45 50 55 12. Procédé selon la revendication 11, **caractérisé en ce que** les données d'analyse  $C_S$  du capteur sont automatiquement recorrigées sur la base de la valeur de consigne, au moins jusqu'à l'instant de l'analyse précédente de l'élément d'analyse.

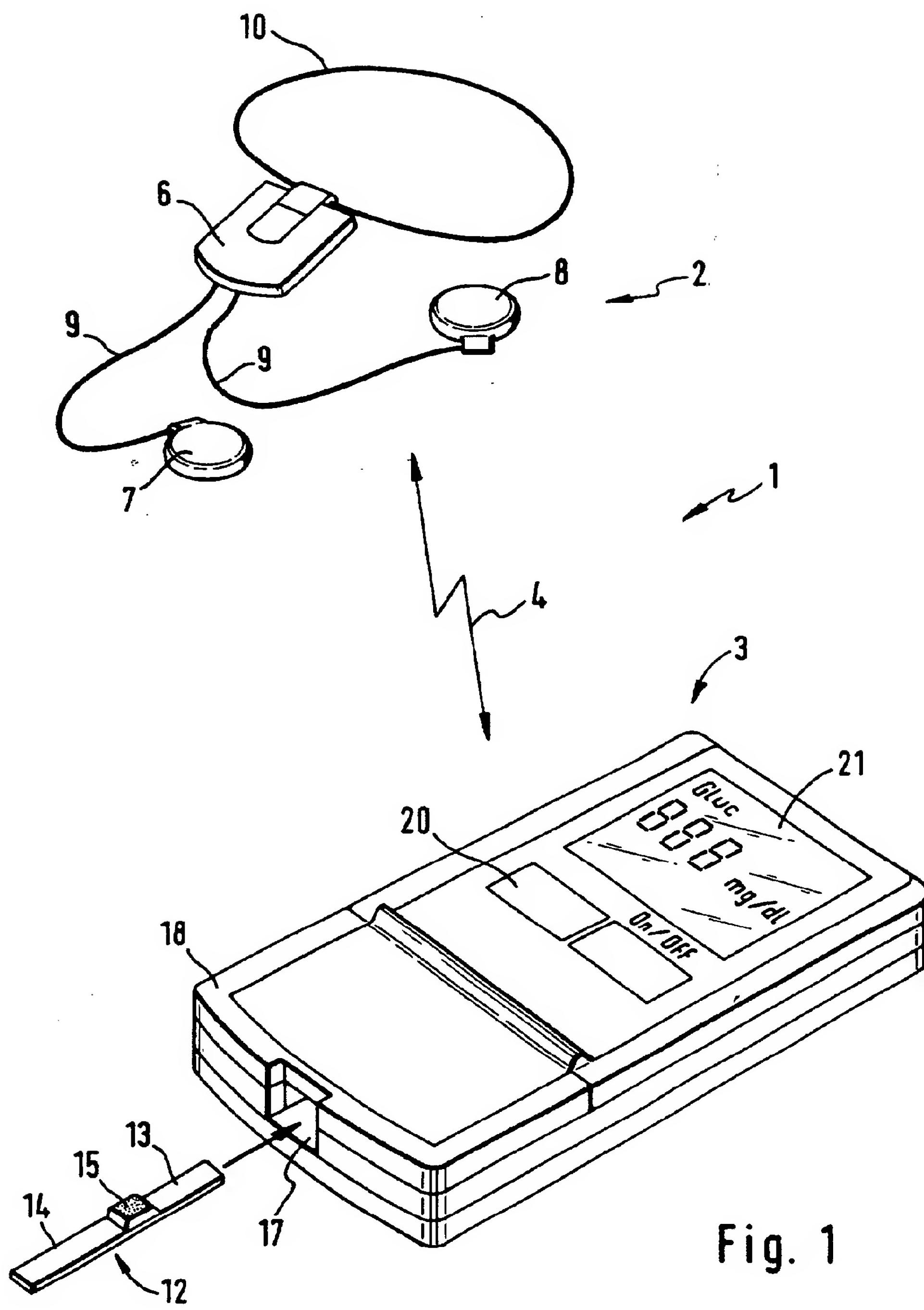


Fig. 1

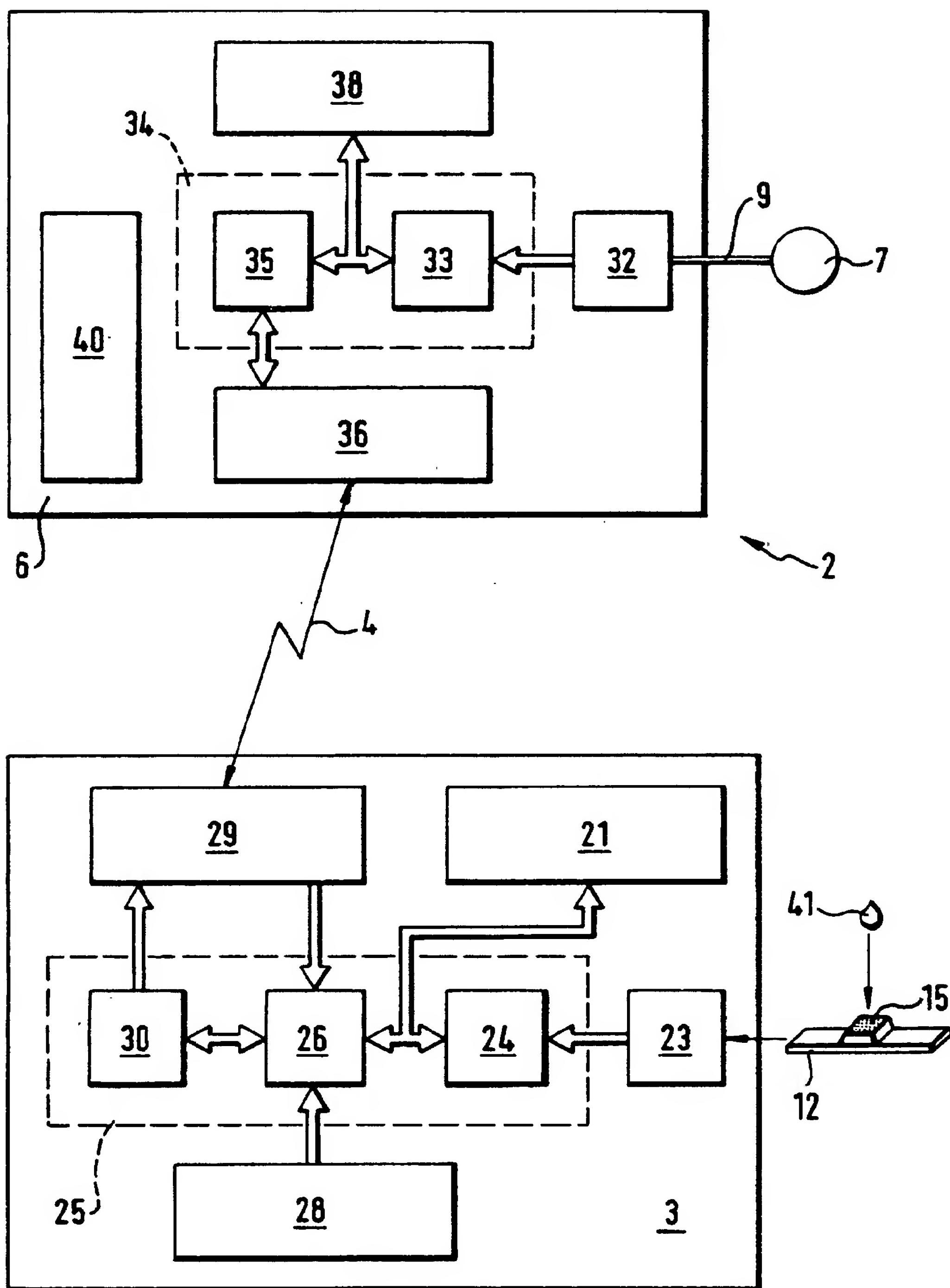


Fig. 2

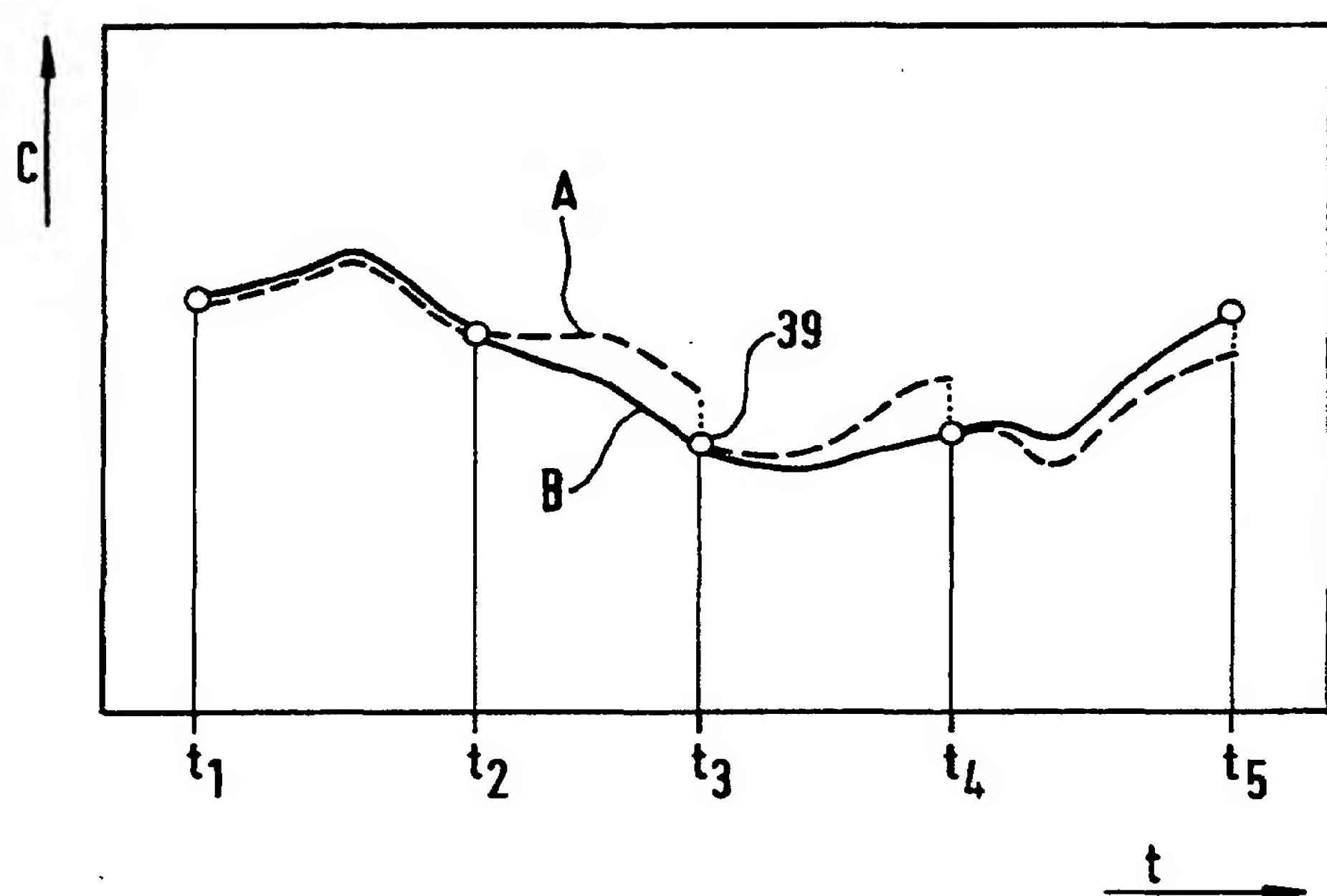


Fig. 3

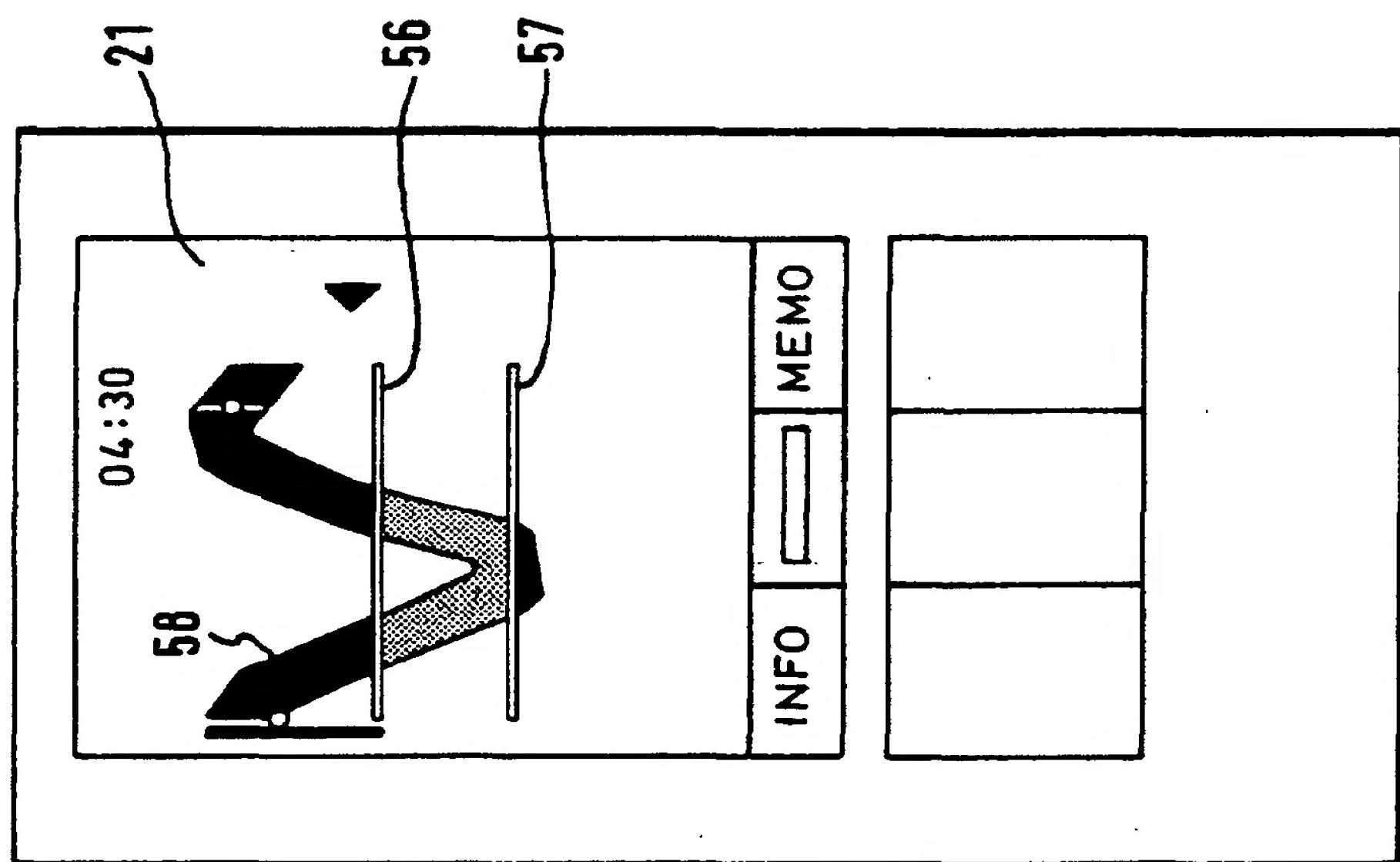


Fig. 5

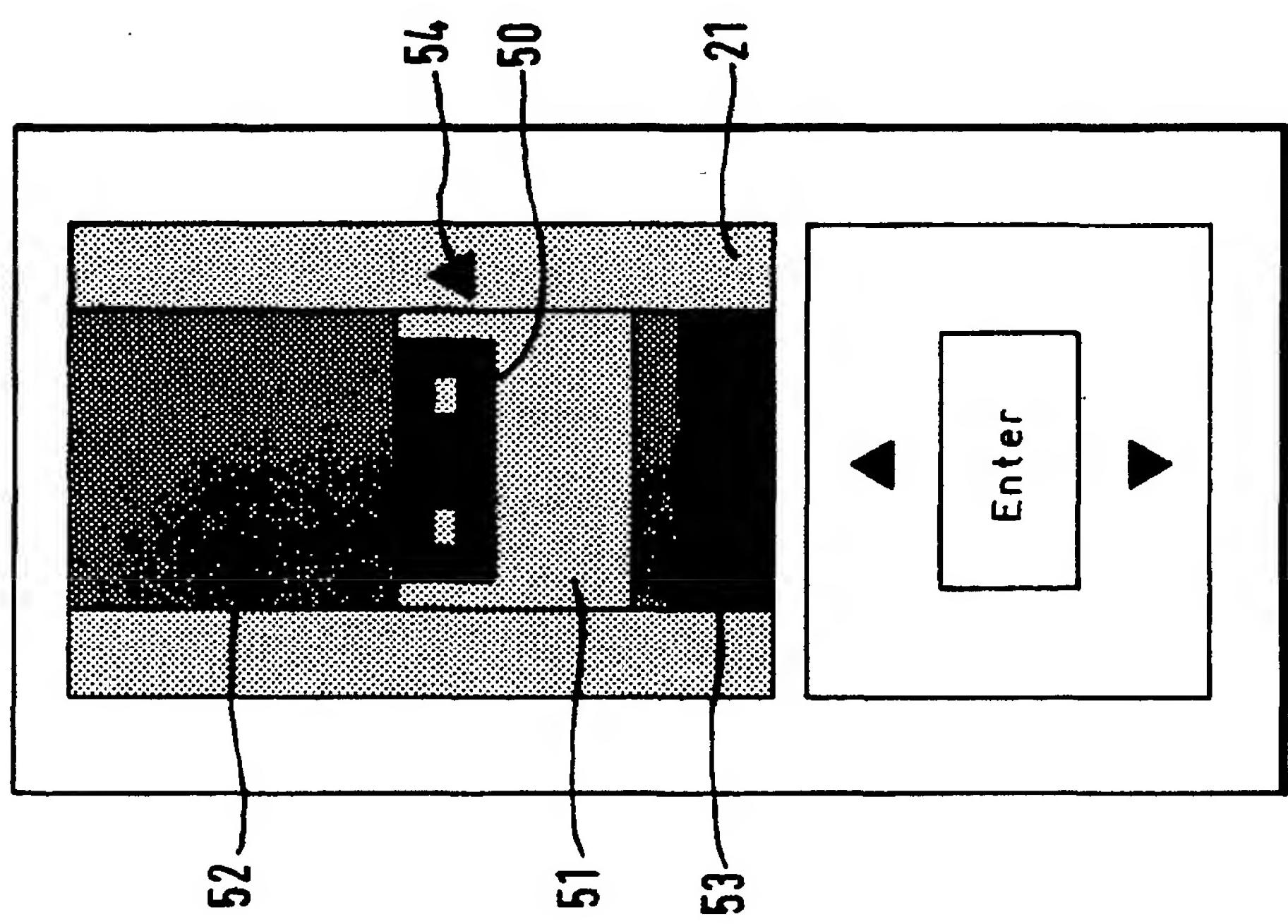


Fig. 4